Neue Untersuchungen über den Rhabarber, unter besonderer Berücksichtigung der Gehaltsbestimmungsmethoden.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

hohen Philosophischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Hans Göldlin von Tiefenau

aus Luzern und Schwyz.

Buchdruckerei Eugen Keller Aarau

1924

Neue Untersuchungen über den Rhabarber, unter besonderer Berücksichtigung der Gehaltsbestimmungsmethoden.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der
hohen Philosophischen Fakultät der Universität Basel
vorgelegt von

Hans Göldlin von Tiefenau
aus Luzern und Schwyz.

Buchdruckerei Eugen Keller Aarau
1924

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren Professor Dr. H. Zörnig und Dr. P. Casparis.

BASEL, den 4. Juli 1924.

PROF. DR. F. ZSCHOKKE,
Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit.

Die vorliegende Arbeit wurde in der pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht,

Herrn Prof. Dr. H. ZÖRNIG
Herrn Privatdozent Dr. P. CASPARIS

unter deren liebenswürdiger Leitung die Arbeit entstand an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für ihre freundliche Unterstützung auszusprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548816_0095

EINLEITUNG.

In unserem heutigen Drogenschatze spielen die Anthraglykosiddrogen stets noch eine hervorragende Rolle und unter ihnen nicht am wenigsten der Rhabarber, eine der 6 Principes. Die Kenntnis der starken purgativen Wirkung dieser Droge reicht weit zurück; vor allem ist es der Rhabarber, der schon im 27. Jahrhundert vor Christi bei den Chinesen zum gleichen Zwecke wie heute noch bei uns verwendet worden ist, und der seither stets als Droge eine bedeutende Rolle gespielt hat. Die hohe Wertschätzung, die die Anthraglykosiddrogen seit ihrem Bekanntsein stets erfahren haben, hat es mit sich gebracht, daß man schon frühzeitig sich für die wirksamen Inhaltsbestandteile derselben zu interessieren begann. Es ist hier nicht der Ort, auf alle diese Untersuchungen näher einzutreten, es mag nur erwähnt werden, daß es vor allem den zahlreichen darauf hingerichteten Untersuchungen von Tschirch und seinen Schülern beschieden war, diese Fragen weitgehend zu fördern und aufzuklären. Durch sie wurde gezeigt, daß die abführende Wirkung dieser Drogen gewissen Anthrachinonderivaten, respektive deren Glykosiden zukommt. Dementsprechend hat auch Tschirch für sie die heute allgemein anerkannte und eingebürgerte Bezeichnung der Anthraglykosiddrogen eingeführt. Einerseits haben der hohe therapeutische Wert dieser Drogen, andererseits die gewonnenen Kenntnisse über ihre Inhaltsbestandteile sehr bald dazu geführt, daß man nach Methoden suchte, an Hand von chemischen Wertbestimmungen die Wirksamkeit derselben bemessen zu können. Die Voraussetzung, daß es die Anthrachinone, respektive deren Glykoside sind, die die Wirksamkeit der Droge bedingen, führten naturgemäß dazu, die Methoden der Wertbestimmung so zu gestalten, daß möglichst nur diese, ohne andere Inhaltsbestandteile quantitativ bestimmt wurden.

Die im Laufe der Zeit stets zunehmende Zahl dieser Methoden zeigt, welche Bedeutung der Frage beigemessen wird. Ueber diese verschiedenen Methoden wird später noch die Rede sein.

Der Anstoß zu den nachfolgenden Untersuchungen erwuchs aus der Aufgabe, Proben von in Deutschland durch Herrn Prof. Ross, München kultivierten und an den Vorsteher unseres Institutes, Herrn Prof. Zörnig, übersandtem Rhabarber in Bezug auf Wirksamkeit mit solchem chinesischer Provenienz zu vergleichen. Um diese Aufgabe im Sinne der bis anhin herrschenden Ansichten über die Wertbestimmung des Rhabarbers zu lösen, hätte man nach der einen oder anderen, oder auch nach mehreren der bis heute bekannten Methoden die Anthrachinone in der fraglichen Droge bestimmen und die entsprechenden Resultate von einem gleichzeitig untersuchten chinesischen Rhabarber als Vergleich herbeiziehen können. Es setzte ein solches Vorgehen voraus, daß man sich zum Vornherein auf den Boden der bisherigen Ansichten über die Zusammenhänge zwischen Anthrachinongehalt und therapeutischen Effekt der Droge stellte. Wenn auch seit mehr als 20 Jahren — seit der Veröffentlichung der ersten Anthrachinonbestimmungsmethode — gegenteilige Auffassungen nur ganz vereinzelt laut geworden waren (Tutin und Clever, constituents of Rhabarb. Transact. chem. Soc. 99, 946 [1911]) so schien dies doch kein Grund zu sein, dieselben zu übergehen und sich ohne Bedenken der ersteren anzuschließen. Einmal kann man sich der Voraussetzung, von der alle bisher bekannt gewordenen Wertbestimmungsmethoden ausgehen, daß nämlich die Anthrachinone, resp. deren Glykoside die wesentlichen Bestandteile des Rhabarbers sind, anschließen, ohne gleichzeitig damit sagen zu wollen, daß sich aus der Erfassung der Gesamtanthrachinone bei der Gehaltsbestimmung ein Bild ergibt von der Wirksamkeit der Droge. So könnte man z. B. annehmen, daß eine wesentliche Wirkungsdifferenz zwischen den freien und glykosidisch gebundenen Anthrachinonen herrscht und daß dementsprechend auch die eine Droge, bei der das Verhältnis zwischen diesen bei-

den merklich anders liegt, als bei einer anderen, auch eine andere Wirkung zeigen müsse, trotzdem der Gesamtgehalt bei beiden gleich sein könnte. Diesem Umstand wird bei den Bestimmungsmethoden Rechnung getragen dadurch, daß die freien neben den gebundenen Anthrachinonen bestimmt werden. Nach Tschirsch[13]) besitzen die letzteren stärker purgierende Eigenschaften als erstere, und da sie, wie aus allen bisher veröffentlichten Untersuchungen hervorgeht, in der Droge bei weitem überwiegen, können nennenswerte Wirkungsdifferenzen aus den kleinen Unterschieden nicht resultieren. —

Man kann aber auch, ohne den Boden der oben genannten Voraussetzung zu verlassen, weitergehen und sich der Vorstellung hingeben, daß nun nicht nur die Anthraglykoside überhaupt in ihrer Wirkung gegenüber den freien Anthrachinonen, sondern erstere, da ja, was den Rhabarber betrifft, zum mindesten 4 solche in der Droge vorliegen (Gilson)[14]) auch unter sich weitgehend differieren. Dasselbe ist für die freien Anthrachinone nicht nur möglich, sondern bekannt. Emodin wirkt bedeutend intensiver als Chrysophanol. Es läßt sich sehr wohl der Fall denken, daß je nach Herkunft, Erntebereitung, Kultur und Aufbewahrung in verschiedenen Rhabarbersorten die Mengenverhältnisse der verschiedenen Glykoside verschieden sind und dementsprechend eine verschiedene Wirkungsintensität bedingen, während die Summe derselben, resp. deren Aglykone, wie sie bei den chemischen Gehaltsbestimmungsmethoden gefaßt werden, die gleiche ist. — In einem solchen Falle müßten natürlich unsere bisher bekannten Methoden versagen. Man kann nun aber in seinen Ueberlegungen betr. der Frage nach Zusammenhang zwischen Anthrachinongehalt und Wirksamkeit noch bedeutend weiter gehen und die Voraussetzung, daß es nur die Anthrachinonderivate sind, die die Wirkung des Rhabarbers bedingen, verlassen. Anhaltspunkte dazu fehlen nicht; man hat, wie es uns scheint, einen Punkt außer Acht gelassen, nämlich die Beziehung zwischen Wirkungsintensität der einzelnen aus dem Rhabarber isolierten Anthrachinonderivate und der Menge, in welcher sie in

der Droge vorkommen. Allerdings hat Tschirsch[16]) ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß das Emodin, das wirksamste der natürlich vorkommenden freien Anthrachinone, in so kleiner Menge vorhanden ist, „daß wir ganz ungeheuerliche Mengen der Drogen dem Körper zuführen müßten, um die Abführungsdosis des Emodins zu erreichen". Daraus ist dann offenbar geschlossen worden, daß die Hauptwirkung den glykosidisch gebundenen Derivaten zukomme. Nun hat Gilson[14]) später die Anthraglykoside isoliert und unter dem Namen „Rheopurgarin" beschrieben. Er hat damit physiologische Versuche am Menschen angestellt und erklärt, daß 0,4 bis 0,5 Gramm der reinen kristallisierten Substanz purgierend wirken. Ganz analoge Erfahrungen hat Daels mit derselben Substanz gemacht. Es bedarf also ungefähr ¼ bis ½ der Glykoside, bis dieselbe Wirkung erzielt wird, wie mit 1 bis 2 Gramm Droge. Tutin und Clever[17]) haben einen chinesischen Rhabarber einer eingehenden pharmakochemischen Aufarbeitung unterworfen und berichten, daß der weitaus wirksamste Körper der Droge ein „Harz" sei, das keine Anthrachinone mehr enthalte, das sie weiter nicht mehr chemisch zerlegen, dessen starke Wirkung gegenüber den Anthrachinonen des Rhabarbers sie aber am Menschen feststellen konnten. Wenn man auch zugeben muß, daß dieses „Harz" möglicherweise erst bei der Aufarbeitung entstanden ist, so ist damit noch nicht gesagt, daß es aus Anthrachinonen hervorgegangen ist. —

Solche Ueberlegungen haben dazu geführt, vor allem einmal experimentell zu untersuchen, inwieweit die heutigen Methoden der Gehaltsbestimmung des Rhabarbers ein Bild geben vom effektiven therapeutischen Wert der Droge. —

Für den Fall, daß sich herausstellen sollte, daß dieses Bild ein falsches ist, ergab sich daraus als weitere Aufgabe, den dafür verantwortlichen Ursachen nachzuforschen und, wenn möglich Aufschluß darüber zu erlangen, ob dieselben in der verschiedenen Wirkungsstärke der

einzelnen Anthrachinonderivate zu suchen sei, oder aber darin, daß im Rhabarber neben diesen noch andere Bestandteile vorliegen, die ebenfalls an der abführenden Wirkung der Droge beteiligt sind.

Schließlich sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß überall da, wo im nachfolgenden der Kürze halber von Anthrachinonen und Anthrachinonderivaten die Rede ist, darunter die bis heute im Rhabarber bekannt gewordenen Derivate des Di- und Trioxyanthrachinons zu verstehen sind. —

Geben die chemischen Wertbestimmungsmethoden beim Rhabarber ein Bild von der effektiven Wirkungsintensität der Droge?

a) Die chemischen Wertbestimmungsmethoden.

Die Zahl der bisher bekannt gewordenen chemischen Wertbestimmungsmethoden ist beträchtlich. Es ist dies ohne Zweifel ein Beweis dafür, daß dieselben an Zuverlässigkeit zu wünschen übrig lassen. Im Prinzip stimmen sie alle darin überein, daß die Anthrachinone — die freien direkt, die glykosidisch gebundenen nach entsprechender Hydrolyse — mit einem organischen Solvens der Droge entzogen und nach mehr oder weniger weitgehender Reinigung dieser Lösung entweder spektralanalytisch, kolorimetrisch oder gravimetrisch bestimmt werden. Dementsprechend betreffen auch die verschiedenen Modifikationen aller dieser bis heute vorgeschlagenen Methoden lediglich die Art und Weise der Isolierung der Anthrachinone aus der Droge und deren weitere Reinigung. Die nachfolgende kurze Zusammenstellung vermittelt einen Ueberblick über dieselben, wobei bemerkt sein soll, daß sie der Uebersicht wegen nicht in chronologischer Reihenfolge, sondern in zwei Gruppen getrennt, nämlich in kolorimetrische und gravimetrische Bestimmungsmethoden, angeführt werden.

A) Die kolorimetrischen Wertbestimmungsmethoden.

1. Spektroskopische Methode nach Tschirch und Hiepe.[1])

Die nähere Beschreibung dieser Methode kann unterlassen werden, da es dazu eines Spektralapparates von besonderer Konstruktion bedarf und sie daher für die Praxis kaum in Betracht fällt. Diese Methode wurde von Tschirch und Christofoletti[2]) umgearbeitet in eine

2. Kolorimetrische Methode ohne Kolorimeter.

0,5 gr fein gepulverte Droge werden mit 50 cm³ 5 % Schwefelsäure eine Viertelstunde am Rückflußrohr gekocht. Nach dem Erkalten wird die Flüssigkeit, ohne zu filtrieren, mit 50 cm³ Aether ausgeschüttelt und der Aether abgetrennt. Das Ausschütteln wird solange mit je 50 cm³ Aether fortgesetzt, bis der Aether farblos erscheint und verdünnte Kalilauge nicht mehr rot färbt, dann wird die wässerige Flüssigkeit vom Aether vollständig getrennt, nochmals ¼ Stunde am Rückflußrohr gekocht und wieder mit je 50 cm³ Aether wiederholt ausgeschüttelt. Die Aetherauszüge werden vereinigt und mit 200 gr 5 % wäßriger Kalilauge so lange ausgeschüttelt, als sich die Kalilauge noch rot färbt. Die vereinigten alkalischen Lösungen werden auf 500 ccm aufgefüllt und als Urlösung bezeichnet. Von dieser Urlösung werden 100 ccm auf 1 Liter verdünnt. Diese Lösung bezeichnet Tschirch als Standardlösung und vergleicht sie mit der Normal Emodinlösung, welche 0,001 gr reines trockenes Emodin im Liter Wasser, dem etwas Kalilauge zugesetzt ist, enthält. Der Gehalt der Lösung ist also 1 : 1 000 000. Durch entsprechenden Zusatz von Wasser wird die Standardlösung soweit verdünnt, bis ihre Farbe der der Normal Emodinlösung entspricht. Aus der dazu notwendigen Menge Wasser, läßt sich der Gehalt an Anthrachinonen, berechnet auf Emodin, ermitteln.

3. Kolorimetrische Methode mit Kolorimeter Tschirch. [3])

Zur weiteren Verbesserung hat Tschirch das Wolf'sche Kolorimeter herangezogen, dieses besteht aus 2 graduierten gleich weiten Zylindern, mit am Boden, zum Ablassen der Flüssigkeit versehenen Hahnen. Für gefärbte Flüssigkeiten gilt das Gesetz, daß die Absorption des Lichtes proportional der Konzentration der Flüssigkeiten und umgekehrt proportional der Höhe der Flüssigkeitssäule ist. In den einen Zylinder gießt man 100 ccm der Normal Emodinlösung, in den andern die zu untersuchende Lösung. Vom zweiten Zylinder wird nun soviel Flüssigkeit

ablaufen gelassen, bis in beiden Zylindern, von oben betrachtet, dieselbe Helligkeit erscheint. Es verhält sich also die Konzentration des ersten Zylinders zu der des Zweiten, wie die Höhe ihrer Flüssigkeitssäule. — Hebeisen hat eine Reihe von Bestimmungen am Rhabarber nach dieser Methode ausgeführt und neben übereinstimmenden Resultaten, Differenzen innerhalb so minimaler Grenzen erhalten, daß er die Methode der Anthrachinonbestimmung ohne Kolorimeter für die Praxis empfiehlt. —

4. Kolorimetrische Methode nach Warin.[6])

Warin gründet seine Bestimmungsmethode auf die Tatsache, daß rot und grün Komplementärfarben sind. Bei entsprechender Konzentration verlieren eine alkalische rot gefärbte Emodinlösung und eine grün gefärbte Nickelsalzlösung ihre Farbe, wenn sie hintereinander gestellt werden. Bei der Ausführung dieser Methode sind 2 Zylinder von gleichem Durchmesser erforderlich. Der eine soll 40 ccm fassen und in 1 Zehntel cm^3 eingeteilt sein. In den nicht graduierten Zylinder kommt die Normal Emodinlösung, entsprechend 0,001 gr reinem Emodin in 100 cm^3 alkalischer Lösung, in den andern 10 ccm der zu untersuchenden alkal. Lösung der Oxymethylanthrachinone. Beide Zylinder werden nun hintereinander gestellt und die zu prüfende Lösung solange verdünnt, bis ein durch weißes Papier erzeugter Hintergrund weiß erscheint. — Auf dem graduierten Zylinder wird nun abgelesen, auf wieviel cm^3 die rote Oxyanthrachinonlösung aufgefüllt wurde, die Anzahl cm^3 verbrauchter Lösung gibt in Grammen die Menge Emodin an, die den wirksamen Bestandteilen aus 100 gr untersuchter Droge entspricht.

5. Kolorimetrische Methode nach Maurin.[7])

Zur Bestimmung der Oxymethylanthrachinone in Drogen, empfiehlt dieser Autor eine Kombination der bekannten gewichtsanalytischen Methode nach Daels und der kolorimetrischen Methode nach Tschirch in folgender Ausführung:

Man erhitzt 1 gr fein gepulverte Substanz mit 25 ccm 20 % Schwefelsäure und 100 ccm Chloroform 2 Stunden am Rückflußkühler, schüttelt die erkaltete wässerige Lösung nochmals mit 20 ccm Chloroform aus, engt die vereinigten Chloroformauszüge bis auf 1 Zehntel des Volumens ein, schüttelt mit 100 ccm 5 % Kalilauge wiederholt aus, und vergleicht die auf 1 Liter aufgefüllte Lösung mit einer Lösung von 0,01 Gramm Emodin in 1 Liter 5 % Kalilauge. —

6. Kolorimetrische Methode nach Steenhauer.[8])

0,6 Gramm fein gepulverter Rhabarber werden während einer Stunde mit verdünnter Schwefelsäure (4 Norm) am Rückflußkühler gekocht. Nach völligem Erkalten wird der Inhalt in einen Kolben von 125 cm^3 Rauminhalt gebracht, zweimal einige ccm Wasser zugesetzt und geschüttelt. Hierauf werden 90 ccm Benzol zugefügt und unter öfterem kräftigem Umschütteln 3 Stunden stehen gelassen. Hierauf werden 3 Gramm Traganth zugesetzt und nochmals kräftig geschüttelt, filtriert und 75 ccm des Filtrats mit Kalilauge (5 %) geschüttelt bis letztere keine Rotfärbung mehr zeigt. Die alkalische Lösung wird auf ein bestimmtes Volumen gebracht, filtriert und mit einer alkalischen Normalemodinlösung (1 : 1 000 000) oder einer Nikkellösung von bekanntem Gehalt verglichen. (Warin).

7. Kolorimetrische Methode nach Brandt.[9])

0,5 Gramm Pulver oder verriebene Schnittform oder Ganzdroge wird in einem etwa ¼ Liter fassenden Erlenmeyerkolben mit 100 ccm Benzol übergossen, mit 3 ccm einer Mischung gleicher Volumina Spiritus und Acidum hydrochloricum versetzt und am Rückflußkühler eine halbe Stunde auf dem Wasserbade gekocht, dann wird das noch heiße Benzol abgegossen und der Kolben mit je 10 bis 20 ccm Benzol nachgespült, bis dieses farblos abläuft. — Mit je 50 ccm Benzol und, wenn der Pulverbrei am Boden zu dick geworden sein sollte, je 1 ccm des Alkoholsalzsäuregemisches, wird das Auskochen noch 2 bis 3 Mal je eine halbe Stunde lang wiederholt. Die vereinigten

Benzollösungen werden im Scheidetrichter so oft mit je 30 ccm 5 % Kalilauge ausgeschüttelt, als diese noch rosa gefärbt wird. Man wäscht nun die vereinigten Ausschüttelungen behufs Entfernung von Spuren Benzol und Verunreinigungen mit Aether aus und trennt die tiefrote Kalilauge vom Aether ab, worauf man die gewaschenen Auszüge mit Salzsäure übersättigt und mit Aether 2—3 Mal ausschüttelt. Der nötigenfalls filtrierte Aether wird mit 10 % Natriumbisulfit (2—3 Mal) gewaschen, bis dieses sich nicht mehr färbt und nach Trennung der Schichten dunkle Flocken zwischen den Schichten nicht mehr sichtbar sind, dann mit 1 % Salzsäure einmal ausgeschüttelt, dann mit einer 5 % Lösung von verwittertem $(NH_4)_2CO_3$ gewaschen, bis diese farblos bleibt (etwa 3 Mal). Die klare gelbe Aetherschicht wird nun bis zur Erschöpfung mit je 20 ccm 5 % Kalilauge ausgeschüttelt, wobei darauf zu achten ist, daß man die Lauge nur nach völliger Trennung der Schichten, also ganz blank, ablaufen lassen soll. Die vereinigten Kalilaugen werden mit Wasser auf 500 ccm aufgefüllt. 50 ccm dieser Lösung werden mit Wasser auf 250 ccm weiter verdünnt.

0,01 Gramm reine Chrysophansäure wird in 30 ccm 5 % Kalilauge gelöst und auf 500 ccm mit Wasser aufgefüllt; 40 ccm dieser Lösung werden mit 10 ccm 5 % Kalilauge versetzt und mit Wasser auf 250 ccm verdünnt. Die aus der Droge erhaltene Lösung soll mindestens die gleiche Farbtiefe haben, wie die Chrysophansäurelösung, was einem Gehalt der Droge an Emodin plus Chrysophansäure von mindestens 1,6 % entspricht.

8. Kombinierte Tschirch-Warinsche Methode nach Kroeber.[11])

Kroeber kombinierte die Methoden von Tschirch-Warin in der Weise, daß die Isolierung der Anthrachinonabkömmlinge auf dem von Tschirch angegebenen Wege, die endgültige Beurteilung indessen durch Einstellen von 100 ccm der Tschirchschen Urlösung gegen die Warinsche Nickelsalzlösung erfolgte.

B. Die gravimetrischen Wertbestimmungsmethoden.

1. Methode auf gravimetrischem Wege durch Fällen der Anthrachinone als Farbstoff mittelst Paranitroanilin. (Tschirch und Edner) [4])

Tschirch und Edner haben im Jahre 1907 eine Wertbestimmungsmethode ausgearbeitet, welche sich darauf gründet, daß die Oxymethylanthrachinone mit p. Nitrodiazobenzol quantitativ ausgefällt werden. Auf die Darstellung des Reagens will ich nicht näher eingehen und verweise auf die entsprechende Lit. Stelle.

Ausführung der Methode:

0,5 bis 1 Gramm der gepulverten Droge werden mit verdünntem alkoholischem Kali solange gekocht, bis nichts mehr aufgenommen wird. Die vereinigten Flüssigkeiten enthalten die freien und abgespaltenen Oxymethylanthrachinone sowie die Spaltungsprodukte der Tannoglykoside. Sie werden, nachdem der Alkohol abdestilliert und mit Wasser verdünnt wurde, mit Salzsäure angesäuert, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit angesäuertem Wasser gewaschen und getrocknet. Filter samt Niederschlag werden dann im Soxlet mit Chloroform extrahiert. Dieses löst nur die Oxymethylanthrachinone, nicht die Rheumgerbsäuren. Die Erschöpfung ist nach wenigen Stunden beendet. Das Chloroform wird dann abdestilliert und der Rückstand unter Erhitzen in 10 cm^3 5 % Sodalösung gelöst, und mit 50 ccm Wasser verdünnt. Zu dieser Lösung setzt man dann 20 ccm Diazolösung hinzu und unter starkem Umschütteln tropfenweise Salzsäure bis zur Entfärbung der Lösung und zur vollständigen Abscheidung des Farbstoffes. Man prüft, ob die Lösung sauer reagiert und läßt einige Stunden stehen. Dann wird durch ein bei 100° getrocknetes und gewogenes Filter filtriert, bis zum Verschwinden der Salzsäurereaktion gewaschen und nach dem Trocknen bei 70° gewogen.

2. Gravimetrische Methode nach Daels. [5])

Daels bestimmt die freien und gebundenen Anthrachinone getrennt.

a) Bestimmung der freien Anthrachinone.

Von dem bei 60—70° getrockneten Pulver werden 2—5 Gramm ¼ Stunde am Rückflußkühler mit 200 ccm Chloroform gekocht. Dieser Auszug enthält die freien Anthrachinone und die in Chloroform löslichen Pflanzenstoffe, Fett, Wachs und andere. Die Chloroformlösung wird nach dem Erkalten filtriert und solange mit 5 % Natronlauge geschüttelt, bis das Alkali nicht mehr rot gefärbt wird. Die alkalische Flüssigkeit wird sodann mit 30 bis 40 ccm Chloroform geschüttelt um Fett und Wachssubstanzen die möglicherweise in die wässerige Flüssigkeit übergingen, zu entfernen. Dann wird mit der gleichen Menge Wasser verdünnt und filtriert. Die alkalische Lösung wird im Scheidetrichter mit Salzsäure angesäuert und bis zur Erschöpfung mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über Kieselgur filtriert, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand gewogen. —

b) Bestimmung der gebundenen Anthrachinone.

Das mit Chloroform ausgezogene Pulver wird nun mit einem Gemisch von 50 ccm 25 % Schwefelsäure und 200 ccm Chloroform während 2½ Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Erkalten wird das Ganze auf das ursprüngliche Gewicht gebracht und das Chloroform, das nun die freigewordenen Anthrachinone enthält abfiltriert. 150 ccm des Filtrates werden im Scheidetrichter mit 50 ccm 10 % Natriumbisulfit geschüttelt, um die nach Tschirch benannten Tannoglykoside zu entfernen. Hierauf wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat mit 100 ccm 1 % Salzsäure geschüttelt und filtriert. 100 ccm des Chloroforms werden in einem gewogenen Kölbchen abdestilliert, der Rückstand bei 60—70° getrocknet und gewogen.

3. Gravimetrische Methode nach Daels modifiziert von Kroeber.[15])

2 Gramm des vorgetrockneten Rhabarberpulvers werden mit 100 ccm 5 % Schwefelsäure in einem Extrak-

tionskolben mit aufgesetztem Kühlrohr ½ Stunde im Sieden erhalten. Nach dem Erkalten erfolgt zweimaliges Ausschütteln mit je 50 ccm Chloroform im Scheidetrichter. Zu starkes Schütteln bewirkt Emulsionsbildung! Hierauf wird der Inhalt des Scheidetrichters in den Extraktionskolben zurückverbracht, um noch einmal ½ Stunde lang gekocht zu werden. Nach der erneuten Ausschüttelung der abgekühlten sauren Flüssigkeit mit 2 Portionen von je 50 ccm Chloroform werden die vereinigten Chloroformauszüge nach der Daels'schen Methode weiterverarbeitet.

Untersuchungen, in denen die Resultate der verschiedenen Bestimmungsmethoden miteinander verglichen werden, sind verschiedentlich gemacht worden, so von Hebeisen [3]), Brandt [9]), Semmel [12]), Kroeber [15]), Daels [5]). Es ist auffallend, wie verschieden dabei die relativen Vergleichswerte angegeben werden; einerseits wird über recht weitgehende Uebereinstimmung, anderseits wieder über sehr beträchtliche Abweichungen der Werte der einzelnen Methoden, besonders zwischen den kolorimetrischen und gravimetrischen, berichtet. —

Der einzige Autor einer neuen Wertbestimmungsmethode, der der Frage, ob seine Methode wirklich ein Bild gibt von der Wirkungsintensität der Droge, nahegetreten ist, ist Daels [5]), auf dessen Untersuchungen an dieser Stelle näher eingegangen werden muß. Daels hat die Zuverlässigkeit seiner Methode dadurch zu beweisen gesucht, daß er in Mischungen von reinem Emodin und Rheopurgarin mit Infusorienerde den Gehalt an Anthrachinonen sowohl nach seiner Wertbestimmungsmethode, als auch nach der kolorimetrischen von Tschirch ermittelte. Nach der ersten erhielt er dabei Werte, die annähernd den zugesetzten Mengen entsprachen, nach letzterer bedeutend geringere. Bei Anwendung auf verschiedene Rhabarberproben ergaben sich dieselben Bilder, d. h. bedeutend höhere Werte nach der Daels'schen Methode, als nach der Tschirch'schen. Der aus diesen Versuchen von Daels gezogene Schluß, daß daher seine Methode auch beim Rhabarber die richtigen Resultate gebe, ist aber ungerechtfertigt. Denn einmal beweist die Tatsache, daß

Mischungen von Anthrachinonen mit vollständig indifferenten Substanzen, wie Infusorienerde, bei der Ermittelung richtige Werte geben, noch in keiner Weise, daß die Resultate, die man erhält mit Drogen, bei denen außerdem noch alle möglichen Stoffe sich an der Reaktion beteiligen können, ebenfalls richtig sind. Gerade bei der gravimetrischen Daels'schen Bestimmung sind solche Möglichkeiten trotz der eingeschalteten Reinigungsprozesse nicht ausgeschlossen. Aber selbst gesetzt den Fall, bei dieser Methode kommen ausschließlich Anthrachinone zur Wägung, so ist auch dann ihre Zuverlässigkeit noch keineswegs erwiesen, denn sie setzt voraus, daß nur die Anthrachinone im Rhabarber wesentlich an der Wirkung beteiligt sind. Aber gerade für diese Voraussetzung fehlt bis heute der Beweis, wie oben bereits erwähnt. In einer späteren Publikation ist dann Daels auch dieser Frage näher getreten. An 10jährigen Kindern hat er die Wirkung von Rhabarber mit reinen Anthrachinonen und Rheopurgarin verglichen. In Uebereinstimmung mit den schon erwähnten Untersuchungen von Gilson hat Daels festgestellt, daß das reine Rheopurgarin, nach Gilson ein Komplex von vier Anthraglykosiden, physiologisch so schwach wirkt, daß es, entsprechend der Menge, in der es im Rhabarber vorkommt, nicht annähernd für die Gesamtwirkung der Droge in Betracht kommen kann. Dasselbe gilt von den freien Anthrachinonen, dem Emodin, Chrysophansäure etc.

Trotzdem hält Daels an der Auffassung, daß seine Methode richtige Resultate liefere, fest, indem er den Widerspruch mit den Ergebnissen der physiologischen Prüfung dadurch als einen nur scheinbaren zu erklären versucht, daß er sagt: „Ohne die Idee von Tschirch vollständig verwerfen zu wollen, welcher annimmt, daß eine besondere Atomverkettung als integrierender Teil der Gruppe der Oxymethylanthrachinone, die er eccoproticophor nennt, es ist, welche die purgative Wirkung bedingt, glauben wir eher, daß es eine Assoziation dieser mit anderen Elementen ist, mit welchen sie einen Komplex bilden, der im Darm dissoziierbar ist, indem dort die „prin-

cipes anthraquinoniques“ in statu nascendi in Freiheit gesetzt werden, und welche (die Komplexe) die spezifischen Eigenschaften besitzen. Denn wenn es anders wäre, könnten wir uns die therapeutischen Unterschiede nicht erklären, welche für Drogen mit gleichem Anthrachinongehalt festgestellt werden“. Als solche „assoziierende“ Elemente betrachtet Daels Pektinsubstanzen, Schleime und organische Säuren. —

Soweit die Ergebnisse der Arbeiten von Daels und die Schlußfolgerungen, die dieser Autor daraus zieht. Daß die letzteren nicht zutreffen, soll später gezeigt werden.

Aus dieser Uebersicht erhellt zur Genüge die Berechtigung zu der im Titel dieses Kapitels aufgestellten Frage. Eine Lösung derselben schien mir zum Vornherein nur möglich unter gleichzeitiger Heranziehung des physiologischen Experimentes. Es führt uns dies zur Besprechung der

b) Methodik der Untersuchungen.

Richtunggebend für den Gang der Untersuchung waren folgende Ueberlegungen. Ermittelt man an verschiedenen Rhabarbern den Anthrachinongehalt mittelst einer chemischen Methode, so erhält man verschiedene Werte, die zueinander in einem ganz bestimmten Verhältnisse stehen. Untersucht man nun dieselben Rhabarbersorten nach einer physiologischen Methode, so müssen sich auch hier bestimmte Wirkungswerte ergeben, die ebenfalls in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen. Stimmen diese Verhältniszahlen der chemischen und physiologischen Methode miteinander überein, so ist damit bewiesen, daß die chemische Methode uns wirklich ein Bild von der physiologischen Wirkung der Droge ergibt. Ein beliebiges Beispiel mag dies näher erläutern. Nehmen wir an, es gelangen 4 verschiedene Rhabarbersorten A, B, C, D, zur Untersuchung.

Der Anthrachinongehalt sei:

A 2,5 B 3,0 C 3,5 D 4,0

so ergibt sich, wenn wir diese Zahlen durch den kleinsten Wert dividieren, folgende Verhältniszahlenreihe.

A : B : C : D = 1 : 1,2 : 1,4 : 1,6

erhalten wir nun bei der physiologischen Prüfung beispielsweise folgende Valoren (vide später)

A = 2.0 B = 1,5 C = 2,5 D = 3.0

so ergibt sich daraus bei Reduktion dieser Zahlen auf A = 1 folgende Verhältniszahlenreihe

1 : 0,75 : 1,25 : 1,5,

eine Reihe, welche wesentlich von obiger abweicht und beweist, daß nach dieser Methode ein anderes Wirkungsbild erhalten wird als nach der chemischen. So zeigt sich z. B. die Sorte B nur ¾ so wirksam wie A, während sie nach der chemischen Methode wirksamer erscheint. —

Physiologische Experimente, wie sie zur Ausführung der skizzierten vergleichenden Untersuchungen notwendig waren, können nur dann als beweisend bewertet werden, wenn sie an einer großen Zahl von Objekten und unter möglichst stets gleichbleibenden Bedingungen ausgeführt werden. Aus diesem Grunde kam der Versuch am Menschen einstweilen nicht in Betracht. Herr Privatdozent Dr. Uhlmann, Basel, hat eine sehr einfache Methode ausgearbeitet, die es gestattet, die Wirksamkeit von Anthrachinonderivaten physiologisch zu messen. — Sie beruht darauf, daß weißen Mäusen mittelst Magenkanüle, die auf eine Spritze aufgesetzt wird, welche eine auf 0.01 ccm genaue Kalibrierung trägt, die gewünschte Dosis in Lösung oder Emulsion in den Magen eingeführt wird. Nach wenigen Stunden reagieren die Tiere darauf mit Entleerung eines breiigen, gelbroten Stuhles. —

Die jeweils für eine Untersuchungsserie vorgenommenen Tiere erhielten vierzehn Tage vorher dieselbe Nahrung. Sämtliche Dosierungen wurden auf ein Mausgewicht von 20 gr umgerechnet. Jede Einzeldosis wurde je 2 gleich schweren Mäusen, die sich im gleichen Gefäß befanden, verabreicht. — (Ueber die angewandten chemischen Methoden siehe nächster Abschnitt).

c) Experimentelle Untersuchungen und deren Ergebnisse.

Um die Inhaltsbestandteile des Rhabarbers möglichst voll zur Wirkung bringen zu können, war es notwendig,

dieselben aus der Zelle herauszulösen, d. h. für die physiologische Prüfung konnte nur die Extraktform in Betracht kommen, nicht das Pulver als solches. Dies nötigte mich, vor allem einmal zu untersuchen, auf welche Weise man am besten zu einem Extrakt gelangt, welches die wirksamen Bestandteile möglichst vollständig und möglichst unverändert enthält.

Als geeignetstes Extraktionsmittel erschien von vornherein Alkohol, wie ja auch die Arzneibücher solchen für die Darstellung von Extractum Rhei verwenden. Die Ph. Helv. IV, wie das D. A. B. schreiben dazu solchen von 45 % vor. Um bei dieser Gelegenheit gleichzeitig zu erfahren, ob diese Alkoholstärke die geeignetste sei, wurden außer mit 45 % Alkohol auch Extrakte mit solchem von 90 % dargestellt. Weitere Variationen in der Alkoholstärke schienen erst dann notwendig zu sein, wenn wesentliche Wirkungsunterschiede zwischen diesen beiden auf diese Weise dargestellten Extrakten sich zeigen sollten. Dagegen schien es gegeben, bei dieser Gelegenheit zu untersuchen, ob die Methode der Ph. Helv. IV — Perkolation des lufttrockenen, nicht vorbehandelten Pulvers — die richtige sei. Dementsprechend wurden nach folgenden Modifikationen Extrakte dargestellt.

Tabelle 1.

I. Lufttrockenes Pulver perkoliert mit 45 %igem Alkohol;
II. Bei 90 Grad vorgetrocknetes Pulver perkoliert mit 45 %igem Alkohol;
III. Lufttrockenes Pulver ausgekocht mit 45 %igem Alkohol;
IV. Bei 90 Grad vorgetrocknetes Pulver ausgekocht mit 45 %igem Alkohol.
V. Lufttrockenes Pulver perkoliert mit 90 %igem Alkohol.
VI. Bei 90 Grad vorgetrocknetes Pulver perkoliert mit 90 %igem Alkohol.
VII. Lufttrockenes Pulver ausgekocht mit 90 %igem Alkohol.

VIII. Bei 90 Grad vorgetrocknetes Pulver ausgekocht mit 90 %igem Alkohol.

Von den einzelnen so erhaltenen Extraktbrühen wurde außerdem noch die eine Hälfte im Vakuum, bei maximaler Temperatur von 35 Grad, die andere, wie in der Praxis meist üblich, ohne Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht. — Durch diese verschiedenen Variationen mußte sich folgendes zeigen: Läßt sich durch längeres Vortrocknen bei 90 Grad eine eventuelle Enzymwirkung ausschalten? Wird die Wirkung eines Extraktes vermindert durch Eindampfen ohne Vakuum? Ist vom Standpunkte der Rentabilität aus Perkolation oder Auskochen, 45- oder 90 %iger Alkohol vorzuziehen? Um für alle Bestimmungen möglichst genaue Vergleichswerte zu erhalten, wurde sämtlichen Berechnungen ein bei 100 Grad bis zum konstanten Gewicht getrocknetes Rhabarberpulver zugrunde gelegt. Der Wassergehalt der zur Verarbeitung gelangenden Droge betrug 5,33 Prozent, dabei handelt es sich um ein von der Firma Siegfried, Zofingen, bezogenes Pulver, nachstehend als Rhab. Siegfried bezeichnet. Um ferner sämtliche Resultate auf die getrocknete Droge beziehen zu können, wurde von nach sämtlichen Methoden dargestellten Extrakten eine Extraktbestimmung ausgeführt. Die Werte sind nachstehende.

Tabelle 2.

I. Lufttrockenes Pulver perkoliert mit 45 %igem Alkohol 44,46 % Trockenextrakt.

II. Bei 90 Grad vorgetrocknetes Pulver perkoliert mit 45 %igem Alkohol 44,6 % Trockenextrakt.

III. Lufttrockenes Pulver ausgekocht mit 45 %igem Alkohol 44,3 % Trockenextrakt.

IV. Bei 90 Grad vorgetrocknetes Pulver ausgekocht mit 45 %igem Alkohol 44,55 % Trockenextrakt.

V. Lufttrockenes Pulver perkoliert mit 90 %igem Alkohol 44,7 % Trockenextrakt.

VI. Bei 90 Grad vorgetrocknetes Pulver perkoliert mit 90 %igem Alkohol 44,1 % Trockenextrakt.

VII. Lufttrockenes Pulver ausgekocht mit 90 %igem Alkohol 44,2 % Trockenextrakt.

VIII. Bei 90 Grad vorgetrocknetes Pulver ausgekocht mit 90 %igem Alkohol 44,1 % Trockenextrakt. —

Wie ersichtlich, schwanken die Werte innerhalb sehr kleiner Grenzen. Dabei ist zu erwähnen, daß bei der Darstellung der Extrakte mit 90 %igem Alkohol viel grössere Mengen des Solvens erforderlich waren. Zur Lösung der Frage, welcher dieser verschiedenen Extrakte der wirksamste sei, wurden dieselben nun der physiologischen Prüfung unterworfen. Wie erwähnt, dienten weiße Mäuse als Versuchsobjekte.

Die im Schwefelsäureexsiccator getrockneten Extrakte gelangten in Emulsionsform zur Darreichung, indem analytisch abgewogene Mengen mit sterilem Gummischleim und Wasser emulgiert wurden. — Sämtliche Emulsionen wurden auf einen Extraktgehalt von 4 Prozent eingestellt. Wie schon erwähnt, wurden auch alle Dosierungen auf das wasserfreie Drogenpulver bezogen. Als wirksam ist eine Dosis anzusehen, wenn im Verlaufe von 7 Stunden das Tier mit einem rötlich-gelben, breiig-gallertartigen Stuhle reagiert. Innerhalb dieser Zeitgrenze läßt sich der Faktor Zeit nicht in die Berechnungen einziehen, da es sich zeigte, daß die Wirkungsgeschwindigkeit nicht parallel geht mit der Dosierung, indem sehr häufig die Beobachtung gemacht werden konnte, daß erheblich schwächere Dosen bei manchen Tieren innerhalb kürzerer Zeit wirkten als stärkere bei andern Tieren. Zur Feststellung der Wirksamkeit eines Extraktes wurde derselbe jeweils einer Serie von zweimal zehn Mäusen in ansteigender Dosis eingegeben und beobachtet, von welcher Dosierung an innerhalb sieben Stunden eine zweifellose Wirkung auftritt. Die in dieser kleinsten wirksamen Dosis pro 20 gr Mausgewicht enthaltene Extraktmenge wurde, wie später gezeigt werden soll, für die Berechnung eines Valors benutzt. Die nachfolgenden Tabellen zeigen die erhaltenen Resultate:

Tabelle 3. Extrakt 7a. Es wurden Mengen von 0,05 bis 0,5 ccm eingegeben.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	16	0,05	0,04	— —
II	20	0,06	0,06	—
III	20	0,07	0,07	—
IV	20	0,08	0,08	— —
V	21	0,09	0,09	— —
VI	18	0,1	0,09	— —
VII	15	0,2	0,15	+ +
VIII	18	0,3	0,27	— —
IX	17	0,4	0,34	+ +
X	20	0,5	0,5	+ +

Tabelle 4. Extrakt 7b.

I	17	0,05	0,04	+ +
II	20	0,06	0,06	+ +
III	21	0,07	0,07	+ +
IV	18	0,08	0,07	+ +
V	22	0,09	0,1	+ +
VI	20	0,1	0,1	+ +
VII	17	0,2	0,17	+ +
VIII	15	0,3	0,22	+ —
IX	17	0,4	0,34	+ +
X	16	0,5	0,4	+ +

Tabelle 5. Extrakt 8a.

I	15	0,05	0,04	— —
II	14	0,06	0,04	— —
III	16	0,07	0,06	— —
IV	15	0,08	0,06	— —
V	16	0,09	0,07	+ +
VI	15	0,1	0,07	— —
VII	14	0,2	0,14	+ +
VIII	19	0,3	0,28	+ +
IX	20	0,4	0,4	+ +
X	20	0,5	0,5	+ +

Tabelle 6. Extrakt 8b.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	20	0,05	0,05	+ +
II	21	0,06	0,06	— —
III	16	0,07	0,06	+ +
IV	15	0,08	0,06	+ +
V	16	0,09	0,07	+ +
VI	15	0,1	0,07	+ +
VII	16	0,2	0,16	+ +
VIII	18	0,3	0,27	+ +
IX	15	0,4	0,3	+ +
X	16	0,5	0,4	+ +

Tabelle 7. Extrakt 5b.

I	18	0,05	0,04	+ +
II	16	0,06	0,05	— —
III	17	0,07	0,06	+ +
IV	17	0,08	0,07	+ +
V	18	0,09	0,08	+ +
VI	17	0,1	0,08	+ +
VII	15	0,2	0,15	— —
VIII	16	0,3	0,24	+ +
IX	21	0,4	0,42	+ —
X	21	0,5	0,52	+ +

Tabelle 8. Extrakt 1a.

I	20	0,05	0,05	— —
II	14	0,06	0,04	— —
III	21	0,07	0,07	— —
IV	15	0,08	0,06	— —
V	14	0,09	0,06	— —
VI	18	0,1	0,09	— —
VII	16	0,2	0,16	+ +
VIII	20	0,3	0,3	+ +
IX	15	0,4	0,3	+ +
X	16	0,5	0,4	+ +

Tabelle 9. Extrakt 1b.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	17	0,05	0,04	+ +
II	16	0,06	0,05	+ +
III	17	0,07	0,06	+ +
IV	16	0,08	0,06	+ +
V	17	0,09	0,08	+ +
VI	17	0,1	0,08	+ +
VII	16	0,2	0,16	+ +
VII	19	0,3	0,28	+ +
IX	22	0,4	0,44	+ +
X	20	0,5	0,5	+ +

Erläuternd zu obigen Tabellen sei bemerkt, daß dort, wo die auf 20 gr Mausgewicht umgerechneten Dosierungen dreistellige Zahlen ergeben haben, in der Bemessung der Dosis auf 2 Stellen auf- resp. abgerundet wurde, da ein genaueres Ablesen als auf 0.01 ccm an der Spritze nicht möglich ist. Eine positive Wirkung wird für jede Maus mit einem Pluszeichen, eine negative mit einem Minuszeichen vermerkt. Die nicht im Vakuum eingedampften Extrakte sind mit a, die im Vakuum eingedampften Extrakte mit b bezeichnet. Eine physiologische Prüfung sämtlicher dargestellter Extrakte erübrigt sich, da die Resultate der untersuchten die Beantwortung der auf Seite 24 aufgeworfenen Fragen restlos ermöglicht. —

Vergleicht man obige Tabellen, so springt vor allem der enorme Wirkungsunterschied zwischen den im Vakuum und den nicht im Vakuum dargestellten Extrakten in die Augen. Es geht daraus mit aller Deutlichkeit hervor, daß Rhabarberextrakte durch das Eindampfen bei Atmosphärendruck, d. h. unter andauernder Einwirkung von höherer Temperatur und wohl auch infolge der Einwirkung des Luftsauerstoffes ganz erheblich an Wirksamkeit einbüßen. Für die Praxis ergibt sich daraus die Forderung, solche Extrakte und wohl auch diejenigen von anderen Anthrachinondrogen im Vakuum darzustellen. Es ist möglich, daß die Extraktbrühen bis zu einem gewissen Grade ohne Vakuum konzentriert werden können,

ohne daß eine Verminderung der physiologischen Wirkung erfolgen würde, wenn nur sie von einer bestimmten Konzentration an unter vermindertem Druck zur Trockne gebracht werden. Es läßt sich dies auch im Apothekerlaboratorium zweifellos gut durchführen mit Hilfe eines an die Wasserstrahlluftpumpe angeschlossenen Vakuumtopfes. Näher untersucht wurde diese Frage, ob die Hauptmenge des Extraktionsmittels ohne Vakuum entfernt werden könnte, nicht, ich glaube aber, sie aufwerfen zu dürfen, weil ein Vergleich zwischen Tabelle 4 und Tabelle 7 zeigt, daß ein Erhitzen verdünnter Extraktbrühen, wie es bei den durch Auskochen dargestellten Extrakten geschah, die Wirkung keineswegs beeinträchtigt.

Weiter ergibt sich aus den Tabellen: es bleibt für die Wirksamkeit gleichgültig, ob das Drogenpulver erschöpfend perkoliert oder ausgekocht wird, ob man 45 %igen oder 90 %igen Alkohol, ob man lufttrockenes oder zuvor getrocknetes Pulver verwendet. Trockene Wärme beeinträchtigt den Effekt nicht, ebensowenig ist aber auch ein solches Vortrocknen der Droge notwendig, da bei den nicht vorbehandelten Pulvern Enzymwirkungen nicht in Erscheinung treten. Was schließlich die Rentabilität betrifft, hat sich gezeigt, daß das Perkolieren mit 45 %igem Alkohol, wie es die Ph. Helv. IV. vorschreibt, die bedeutend rationellere Methode ist, da es die Droge am raschesten erschöpft und am wenigsten Alkohol verbraucht. Im Verlaufe der Untersuchungen bin ich später allerdings dazu gelangt, die Extraktionen nicht mehr durch Perkolation, sondern durch Mazeration vorzunehmen, da es sich zeigte, daß dadurch wesentlich Zeit eingespart werden kann. Aus den Tabellen geht hervor, daß die kleinste wirksame Dosis bei den nicht Vakuumextrakten jeweils bei zirka 0,2 ccm der 4 %igen Emulsion liegt, während bei den Vakuumextrakten die kleinste in diesen Serien eingespritzte Dosis von 0,05 ccm durchwegs sich noch als wirksam erwies. Um für Vergleichszwecke möglichst genaue Werte zu erhalten, wurde nun von diesen Dosen an mit neuen Serien abwärts gespritzt, wobei, um die Ablesungsfehler an der Spritze möglichst zu reduzieren.

verdünntere Emulsionen verwendet wurden. Um die Versuche möglichst noch empfindlicher zu gestalten, erhielten je 8 Mäuse dieselbe Dosis. Die Resultate für Extrakt 7a und 7b ergeben sich aus den nachfolgenden Tabellen:

Tabelle 10. Extrakt 7 a.

Die hergestellte Lösung enthielt 0,88 gr auf 25 ccm. —
I. Serie 0,25 ccm
II. Serie 0,24 ccm
III. Serie 0,23 ccm

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	15	0,25	0,19	+ +
II	14	0,25	0,17	+ +
III	15	0,25	0,19	+ +
IV	15	0,25	0,19	— —
V	20	0,24	0,24	+ +
VI	14	0,24	0,17	— —
VII	14	0,24	0,17	— +
VIII	14	0,24	0,17	+ —
IX	20	0,23	0,23	+ —
X	14	0,23	0,16	+ —
XI	20	0,23	0,23	— —
XII	15	0,23	0,17	— —

Tabelle 11: Extrakt 7 b.

Die hergestellte Lösung enthielt 0.22 gr auf 25 ccm Emulsion.

I	16	0,25	0,2	— —
II	14	0,25	0,17	+ +
III	20	0,25	0,25	+ +
IV	14	0,25	0,17	+ +
V	20	0,24	0,24	+ —
VI	15	0,24	0,18	+ +
VII	20	0,24	0,24	— —
VIII	20	0,24	0,24	— +
IX	19	0,23	0,22	+ +
X	20	0,23	0,23	— —
XI	17	0,23	0,2	— —
XII	20	0,23	0,23	— +

Es ergibt sich daraus, daß bei Extrakt 7b die Mindestdosis bei 0,25 ccm liegt. Zwar zeigen auch die zwei nächst niederen Dosen teilweise positive Wirkungen. Als maßgebend wurden jedoch nur solche betrachtet, wo, wie bei 0,25 ccm, die Mäuse fast noch durchwegs reagierten. Dasselbe gilt für Extrakt 7a. Die Emulsion des Extraktes 7a enthielt 3,52 % Extrakt, die von 7b 0,88 % Extrakt. In der kleinsten wirksamen Dosis von 0,25 ccm pro 20 gr Mausgewicht sind also enthalten von 7a 8,8 mg, von 7b 2,2 mg. Diese Extraktmengen entsprechen, da die Droge einen Extraktgehalt von 44 %, bezogen auf wasserfreie Droge hat, einer Drogenmenge von 0,02 gr bei 7a und 0,005 gr bei 7b. Damit nun das höherwertige Präparat auch gleichzeitig den höheren Wert zeigt, bezeichnen wir als Valor den Quotienten aus 100 und der tausendfachen entsprechenden wirksamen Pulverdosis, wobei wir Werte über eins erhalten. —

$$\text{Es ergibt sich für 7a } \frac{100}{1000 \times 0{,}02} = 5{,}0$$

$$\text{und für 7b } \frac{100}{1000 \times 0{,}005} = 20$$

Das Vakuumextrakt 7b ist also viermal stärker als der nicht im Vakuum zur Trockene gebrachte Extrakt 7a. Für die Untersuchungen ergab sich daraus die Notwendigkeit, nur im Vakuum dargestellte Extrakte zu verwenden. —

Dementsprechend wurden von drei weiteren Rhabarbersorten auf oben erwähnte Weise Vakuumextrakte dargestellt. Um auch gleichzeitig die Verwendbarkeit der Anthrachinonbestimmungsmethoden für Extrakte prüfen zu können, wurden auch hier einzelne Extrakte ohne Vakuum zur Trockene gebracht. Zur Verarbeitung gelangten ein von der Firma Merck bezogener Shensi-Rhabarber, im folgenden als Shensi Rhab. bezeichnet, ein in München kultiviertes Rhizom von Rheum palmatum foliis purpureis, sowie die Wurzeln von derselben ebenda herstammenden Stammpflanze. Letztere beide verdankt unser In-

stitut Herrn Prof. Ross in München. Um auch hier möglichst einheitliche Resultate zu erhalten, wurden bei allen drei Sorten Wasser- und Extraktgehalt festgestellt und sämtliche Werte bezogen auf die wasserfreie Droge. Die entsprechenden Werte sind:

	I. Shensi-Rhabarber	II. Rhizom rh. palm. f. pp.	III. Radix rh. palm. f. pp.
Wassergehalt	12,5 %	10,56 %	10,55 %
Extraktgehalt	34 %	52 %	51,6 %

Die Ergebnisse der auf oben erwähnte Weise ausgeführten physiologischen Wertbestimmungen werden aus nachstehenden Tabellen ersichtlich. Zur Anwendung gelangten 4 % sterile Gummischleimemulsionen. —

Tabelle 12. Shensi Vakuumextrakt.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	18	0,05	0,04	+ +
II	20	0,06	0,06	+ +
III	20	0,07	0,07	+ +
IV	20	0,08	0,08	+ +
V	18	0,09	0,08	+ +
VI	18	0,1	0,09	+ +
VII	23	0,2	0,23	+ +
VIII	20	0,3	0,3	+ +
IX	20	0,4	0,4	+ +
X	20	0,5	0,5	+ +

Tabelle 13. Nicht Vakuumextrakt.

I	20	0,05	0,05	— —
II	20	0,06	0,06	— —
III	20	0,07	0,07	— —
IV	22	0,08	0,09	+ +
V	18	0,09	0,08	+ +
VI	18	0,1	0,09	+ —
VII	20	0,2	0,2	+ +
VIII	18	0,3	0,27	+ —
IX	18	0,4	0,36	+ +
X	18	0,5	0,45	+ +

Tabelle 14. Rheum palmatum foliis purpureïs Rhizom.

Vakuumextrakt.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	20	0,05	0,05	+
II	20	0,06	0,06	+ +
III	20	0,07	0,07	+ +
IV	18	0,08	0,07	— —
V	18	0,09	0,08	— —
VI	20	0,1	0,1	+ +
VII	22	0,2	0,22	+ +
VIII	18	0,3	0,27	+ +
IX	19	0,4	0,38	+ +
X	17	0,5	0,43	— +

Tabelle 15. Rheum palmatum foliis purpureïs Radix.

Vakuumextrakt.

I	20	0,05	0,05	+ +
II	20	0,06	0,06	+ +
III	20	0,07	0,07	+ +
IV	20	0,08	0,08	— —
V	18	0,09	0,08	— —
VI	18	0,1	0,09	+ +
VII	20	0,2	0,2	+ +
VIII	19	0,3	0,29	+ +
IX	18	0,4	0,36	+ +
X	19	0,5	0,48	+ +

Beim Shensi-Rhabarber zeigt sich wieder dasselbe typische Bild im Verhalten zwischen Vakuum — und nicht Vakuumextrakt, wie wir es beim Rhabarber Siegfried angetroffen haben, d. h. eine erhebliche Wirkungsverminderung bei letzterem. — Da auch hier bei den Vakuumextrakten die kleinsten gespritzten Dosen von 0,05 an sich noch als wirksam erwiesen, wurde in absteigender Dosis in neuen Serienversuchen, gleich wie dies bei dem ersten Rhabarber beschrieben worden ist, der Valor festgestellt. Derselbe ergibt sich aus nachstehenden Tabellen. —

Shensi-Rhabarber 2 % Emulsionen.

Tabelle 16. Vakuumextrakt.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	20	0,08	0,08	— —
II	18	0,08	0,07	— +
III	17	0,09	0,08	— —
IV	21	0,09	0,09	+ +
V	20	0,1	0,1	+ +
VI	20	0,1	0,1	+ +

Tabelle 17. Nicht Vakuumextrakt.

VII	17	0,14	0,1	— —
VIII	17	0,14	0,1	— —
IX	20	0,16	0,16	— +
X	21	0,16	0,17	+ —
XI	19	0,18	0,17	+ +
XII	20	0,18	0,18	+ +

(Eine Nachkontrolle mit 0,17 ccm ergab 2 Plus und 2 Minus).

Tabelle 18. Rheum palmatum f. p. p. Radix 2 % Emulsion.

I	18	0,14	0,12	+ —
II	19	0,14	0,13	— —
III	20	0,15	0,15	+ +
IV	21	0,15	0,16	— —
V	17	0,16	0,14	+ +
VI	19	0,16	0,15	+ +

Tabelle 19. Rheum palmatum f. p. p. Rhizom 2 % Emulsion.

VII	20	0,14	0,14	— —
VIII	20	0,14	0,14	+ +
IX	21	0,15	0,16	— —
X	18	0,15	0,13	— +
XI	17	0,16	0,14	+ +
XII	19	0,16	0,15	+ —

Für die beiden von Rheum palmatum f. p. p. stammenden Extrakte zeigte sich dieselbe kleinste Dosis wirksam. Ein Zeichen, daß die Wurzel ebenso wirksam ist wie das Rhizom; allerdings konnte in der Wirkungsintensität ein geringer Unterschied konstatiert werden, indem das Wurzelextrakt in erheblich kürzerer Zeit, d. h. schon nach 2 bis 4 Stunden, das Rhizomextrakt dagegen erst nach sechs bis sieben Stunden seine Wirksamkeit entfaltete. Auf dieselbe Weise wie beim Rhabarber Siegfried berechnen sich aus diesen Tabellen folgende Valoren:

Shensi Vakuum 17,0.
Shensi nicht Vakuum 9,5.
Rhizom rheum palmatum f. p. p. 16,2
Radix rheum palmatum f. p. p. 16,1.

Von Interesse ist im Zusammenhang mit der Feststellung der Valoren dieser verschiedenen Rhabarbersorten die Tatsache, daß Wirksamkeit und Extraktgehalt in keiner Weise miteinander parallel gehen. So zeigt beispielsweise der Shensi-Rhabarber mit nur 34 % Extraktgehalt annähernd dieselbe Wirkung wie der Rhabarber der Firma Siegfried mit 44 % Extraktgehalt, und anderseits ist der sehr extraktreiche deutsche Rhabarber trotzdem nicht einmal ganz so wirksam wie der extraktarme Shensi-Rhabarber. — Demnach hat auch die Feststellung des Extraktgehaltes, wie ihn die Arzneibücher aufgenommen haben, nur einen bedingten Wert. —

Zur Entscheidung der Frage, ob physiologische Wirkung und Anthrachinongehalt sich decken, wurden nun von den erwähnten Rhabarbersorten, sowie von den aus ihnen dargestellten Extrakten eine große Reihe von chemischen Gehaltsbestimmungen ausgeführt. Da es von vornherein überflüssig erschien, sämtliche der auf pag. 12 und folg. skizzierten Methoden zu berücksichtigen, einerseits weil sie teilweise einander so ähnlich sind, daß in Uebereinstimmung mit früheren Untersuchern wesentliche Differenzen nicht zu erwarten waren, anderseits weil sie für die Praxis kaum in Betracht kommen, da sie entweder zu umständlich sind (Edner) oder eine besondere Apparatur verlangen (spektroskopische Methode), be-

schränkte ich mich darauf, je eine der beiden im Prinzip verschiedenen Methoden, der gravimetrischen und kolorimetrischen, herbeizuziehen. Dementsprechend wurden die Untersuchungen ausgeführt einerseits nach der gravimetrischen Methode von Daels (pag. 17 und 18), anderseits nach der kolorimetrischen von Tschirch und Christofoletti (pag. 13). Ferner glaubte ich mich darauf beschränken zu dürfen, jeweils nur den Gehalt an Gesamtanthrachinonen zu bestimmen, da die Menge der im Rhabarber frei vorkommenden Anthrachinone im Verhältnis zu diesen eine Geringe ist und außerdem erfahrungsgemäß an der Wirkung wenig beteiligt ist. —

Die Daels'sche Methode weicht, ganz abgesehen davon, daß die Anthrachinone statt kolorimetrisch gravimetrisch zur Bestimmung gelangen, dadurch wesentlich von der Tschirch'schen ab, daß durch den Zusatz von Chloroform einerseits bei wesentlicher niederer Temperatur hydrolysiert wird, und daß andererseits die frei gewordenen Anthrachinone quasi in statu nascendi in ein Lösungsmittel übergehen. Sämtliche Lösungen wurden außerdem nach Warin[6]) durch Einstellen gegen eine Nickelsalzlösung nachkontrolliert, wobei so übereinstimmende Werte erhalten wurden, daß sie in den später folgenden Tabellen nicht gesondert aufgeführt werden. —

Der Vollständigkeit halber wurden diese beiden Methoden außerdem in der Weise miteinander kombiniert, daß bei der Daels'schen Methode die Chloroformlösung mit 5 % Kalilauge erschöpfend ausgeschüttelt und in dieser alkalischen Lösung einerseits kolorimetrisch nach Tschirch, andererseits nach Warin durch Vergleich mit einer Nickelchlorürlösung der Gehalt an Anthrachinonen bestimmt wurde. Für diese Bestimmungen wurden jeweils Chloroformlösungen verwendet, von denen der andere Teil zur gravimetrischen Bestimmung nach Daels diente. In ähnlicher Weise haben auch Brandt[9]), Steenhauer[8]) und Maurin[7]) gearbeitet, in dem Bestreben, die Vorteile beider Methoden — Hydrolyse bei möglichst niedriger Temperatur und Ausschaltung von den bei der Daels'schen Methode eventuell mitgewogenen Nichtanthra-

chinonen — durch kolorimetrische Bestimmung miteinander zu verbinden. Vom Shensi-Rhabarber, dem Rhizom und der Wurzel von Rheum palmatum f. p. p. wurden sowohl im Drogenpulver, als auch in den daraus dargestellten Extrakten nach allen drei Methoden der Gesamtanthrachinongehalt bestimmt. Mit der Droge Siegfried dagegen führte ich diese Untersuchungen nur soweit, als es mir notwendig erschien, durch. — Jede einzelne Analyse wurde in vier Kontrollen ausgeführt. Die unten angeführten Zahlen sind dementsprechend Mittelwerte. Die nachfolgende Tabelle gibt die erhaltenen Resultate wieder:

Tabelle 20.

Shensi-Rhabarber:

	Pulver	Vakuumextrakt	Nicht-Vakuumextrakt
Daels	4,2 %	3,8 %	2,86 %
Tschirch kolorim.	3,12 %	1,29 %	1,22 %
Daels-Tschirch komb.	3,19 %	2,54 %	2,2 %

Rheum palmatum f. p. p. Rhizom:

Daels	4,15 %	3,85 %
Tschirch kolorim.	2,96 %	1,34 %
Daels-Tschirch komb.	3,4 %	2,8 %

Rheum palmatum f. p. p. Radix:

Daels	3,95 %	3,7 %
Tschirch kolorim.	2,74 %	1,1 %
Daels-Tschirch komb.	3,2 %	2,45 %

Rhabarber Siegfried.

	Pulver
Maurin	2,1 %
Tschirch	2,6 %
Warin	2,65 %
Daels	5,1 %
Daels-Tschirch komb.	2,65 %

Aus dieser Tabelle geht folgendes hervor: Die Werte, welche man nach der Daels'schen Methode erhält, sind

durchwegs bedeutend höher als die nach den anderen Methoden sich ergebenden. Zum Teil übersteigen sie dieselben um annähernd das Doppelte (Rhabarber Siegfried). Dasselbe hat auch Brandt[9]) konstatiert, im Gegensatz zu Kroeber[11]) und Hebeisen[3]), welche nach Daels'scher Methode annähernd dieselben Werte wie nach der kolorimetrischen erhielten. Ich muß gestehen, daß ich mir die Ergebnisse dieser letzteren Autoren nicht erklären kann, da bei den sehr zahlreichen Analysen, die ausgeführt wurden, stets und immer wieder dasselbe Bild erhalten wurde: bedeutend höhere Werte nach der Daels'schen Methode. —

Die durchwegs etwas niedrigen Zahlen, die man erhält, wenn die Gehaltsbestimmungen an den Vakuumextrakten durchgeführt werden, sind ohne weiteres nicht zu erklären. Vermutlich sind die Anthrachinone in diesem Falle während der Hydrolyse einem geringen zersetzenden Einfluß der Schwefelsäure leichter ausgesetzt, als wenn die Bestimmung mit dem Pulver ausgeführt wird. — Im übrigen liegen die Abweichungen mit einer Ausnahme, auf die ich gleich zu sprechen komme, bei sämtlichen Extrakten einheitlich ungefähr innerhalb derselben engen Grenze, so daß sie die Beurteilung des Gesamtbildes nicht stören. Die auffallend niedern Resultate bei den nach der kolorimetrischen Methode untersuchten Extrakten klären sich auf, wenn man die hydrolysierten Rückstände ein zweites Mal nach Daels, d. h. mit Chloroform und 25 % Schwefelsäure hydrolysiert. — Dabei färbt sich das Chloroform wieder intensiv gelb. Bestimmt man dann kolorimetrisch den Anthrachinongehalt und addiert ihn zu demjenigen, den man nach der Tschirch'schen Methode erhält, so gibt die Summe genau denselben Gehalt, wie wenn man von Anfang an nach der kombinierten Methode Daels-Tschirch arbeitet.

Shensi-Rhabarber.

	Vakuumextrakt
Tschirch kolorimetrisch	1,29 %
Rückstand hydrolysiert nach Daels	1,25 %
Daels Tschirch komb.	2,54 %

Daraus geht hervor, daß die kolorimetrische Methode von Tschirch für Extrakte überhaupt nicht verwendbar ist, weil infolge Fehlens eines bei der Hydrolyse zur Aufnahme der frei werdenden Anthrachinone vorhandenen organischen Lösungsmittels und infolge harzigen Zusammenschmierens des Extraktes bei der erhöhten Hydrolysentemperatur ein Teil der Anthrachinone ganz einfach im Extrakte eingeschlossen bleibt und der Bestimmung entzogen wird. Nach Feststellung der Unzulänglichkeit der kolorimetrischen Methode kam mir die auf pag. 20 und 21 besprochene Arbeit von Daels zu Gesicht, wo dieser Autor zeigt, daß man auch mit reinen Anthrachinonen nach dieser Methode bedeutend zu niedere Resultate erhält. Diese Befunde ergänzen sich demnach aufs beste und erklären auch, weshalb man nach der Methode von Daels stets bedeutend höhere Werte erhält als nach derjenigen von Tschirch.

Betrachten wir ferner die beim Shensi-Rhabarber für den nicht im Vakuum eingedampften Extrakt erhaltenen Resultate, so springt ohne weiteres in die Augen, daß der Gehalt an Anthrachinonen wohl etwas niedriger ist als beim Nichtvakuumextrakt, daß aber diese Werte in keiner Weise korrespondieren mit der Tatsache, daß beim physiologischen Versuche sich der Nichtvakuumextrakt nur halb so stark wirksam erweist. —

Noch auffälliger ist dieses Mißverhältnis beim Rhabarber Siegfried, wo, wie wir gesehen haben, das Vakuumextrakt eine vierfach stärkere physiologische Wirkung zeigt, als das Nichtvakuumextrakt, während eine zur Kontrolle ausgeführte Gehaltsbestimmung der beiden Extrakte nach der Methode von Daels annähernd die gleichen Werte, nämlich 4,85 % für das Vakuumextrakt und 4,27 % für das Nichtvakuumextrakt ergibt. — Daraus geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß chemische Gehaltsbestimmungsmethoden für Extrakte zum mindesten, wenn solche nicht im Vakuum dargestellt worden sind, ein vollständig falsches Bild geben. Um schließlich auf den Kernpunkt der Untersuchungen, nämlich die Frage, ob physiologische Wirkung des Rhabarbers und Anthrachinongehalt mit-

einander übereinstimmen, zu kommen, ist es notwendig, die nach den verschiedenen Methoden erhaltenen Resultate miteinander zu vergleichen. In nachstehender Tabelle seien vorerst für die vier untersuchten Pulver diese Werte zusammengestellt. —

Tabelle 21. Pulver.

	Siegfried	Shensi	Rhizom Rheum	Radix palmat. f. p. p.
Valor	20	17	16,2	16,1
Daels	5,1 %	4,2 %	3,95 %	4,15 %
Tschirch	2,6 %	3,12 %	2,74 %	2,96 %
Tschirch-Daels komb.	2,65 %	3,2 %	3,2 %	3,4 %

Es zeigt sich, daß in sämtlichen Querreihen das Rhizom von Rheum palmatum f. p. p. die niedrigsten Werte aufweist (der geringe Mehrwert des Valors des Rhizoms gegenüber der Wurzel kann wohl praktisch vernachlässigt werden). Dividieren wir daher sämtliche Werte der einzelnen Querreihen durch den jeweiligen für das Rhizom erhaltenen Wert, d. h. reduzieren wir in dieser Tabelle bei sämtlichen Pulvern die Zahlen für das Rhizom auf Eins, so ergeben sich daraus folgende Zahlenreihen:

Tabelle 22.

	Siegfried	Shensi	Rhizom Rheum	Radix palm. f. p. p.
Valor	1,24	1,05	1,00	1,00
Daels	1,3	1,06	1,00	1,05
Tschirch	0,95	1,14	1,00	1,08
Tschirch-Daels komb.	0,83	1,0	1,00	1,06

Vergleichen wir nun diese relativen Zahlenreihen, so zeigt sich, daß nach der physiologischen Prüfung die vier Rhabarber von links nach rechts gelesen in einem Verhältnis von:

1,24 : 1,05 : 1,0 : 1,0 stehen,

d. h. mit andern Worten: Rhabarber Siegfried wirkt erheblich stärker als die andern drei, welche unter sich annähernd die gleichen Wirkungen zeigen; nur der Shensi-

Rhabarber erweist sich als um ein Geringeres wirksamer als die andern beiden. — Fast genau dasselbe Bild erhalten wir aus den Bestimmungen nach der Methode von Daels: wiederum das starke Hervortreten des Rhabarbers Siegfried gegenüber den andern drei. —

In einem ganz andern Verhältnis dagegen steht der Rhabarber Siegfried gegenüber den andern drei bei den nach der kolorimetrischen Methode und der kombinierten Methode erhaltenen Zahlen. Bei beiden erscheint er erheblich schwächer als die andern, während anderseits bei ersterer der Shensi-Rhabarber der stärkste ist. —

Berechnet man für die Extrakte auf dieselbe Weise diese relativen Zahlenreihen, so erhält man:

Tabelle 23. Vakuumextrakt.

	Siegfried	Shensi	Rhizom Rheum	Radix palmat. f. p. p.
Valor	20	17	16,2	16,1
Daels	4,29%	3,8 %	3,7 %	3,85%
Tschirch-Daels komb.	—	2,54%	2,45%	2,8 %

Tabelle 24.

Valor	1,24	1,05	1,00	1,00
Daels	1,16	1,03	1,00	1,04
Tschirch-Daels komb.	—	1,04	1,00	1,14

In dieser Tabelle können die nach der kolorimetrischen Methode erhaltenen Werte aus früher angegebenen Gründen nicht verwendet werden. Leider habe ich von den aus dem Rhabarber Siegfried seinerzeit dargestellten Extrakten nach der kombinierten Methode keine Anthrachinonbestimmung ausgeführt. Da, wie später gezeigt werden soll, in den Extrakten nach längerer Zeit ein Zunehmen der Anthrachinone erfolgt, kann ein Wert, den ich mit diesem Extrakt etwa ein Jahr später ermittelte, nicht verwertet werden. Auch hier zeigt sich, was die Daels'sche Methode betrifft, wenigstens einigermaßen eine Uebereinstimmung mit der physiologischen Wirkung. Daß die kombinierte Methode auch bei den Extrakten keine

mit der physiologischen Prüfung übereinstimmenden Werte ergibt, zeigt sich daraus, daß das Extrakt von Radix rhei palmati f. p. p. erheblich stärker erscheint, als die andern beiden, nach dieser Methode untersuchten. Alle diese relativen Zahlenwerte, die in den vorstehenden Tabellen mitgeteilt werden, müssen natürlich mit der notwendigen Vorsicht betrachtet werden. Dementsprechend darf kleinen Abweichungen kein allzugroßes Gewicht beigelegt werden. Wenn aber ein Rhabarber, wie dies beim Rhabarber Siegfried der Fall ist, einmal so bedeutend höhere, ein andermal aber so erheblich niedrigere Werte zeigt, als die andern physiologisch ungefähr gleich wirkenden Rhabarbersorten, so scheint denn daraus doch mit aller Deutlichkeit hervorzugehen, daß solche Methoden nicht miteinander übereinstimmen. Sucht man aus den vorstehend erhaltenen Resultaten die Frage, die im Titel dieses Hauptabschnittes gestellt ist, zu beantworten, so läßt sich folgendes sagen: Von den geprüften Gehaltsbestimmungsmethoden ist diejenige von Daels die einzige, welche einigermaßen ein Bild zu geben scheint vom tatsächlichen Wirkungswert eines Rhabarbers; während die kolorimetrischen Methoden ohne Rücksicht auf die Art und Weise ihrer Ausführung ein vollständig falsches Bild ergeben können. Daß diese ungefähre Uebereinstimmung der Daels'schen Methode mit der physiologischen eine zufällige ist, ergibt sich ohne Weiteres aus einer Untersuchung von Kroeber[15]), die erst publiziert wurde, nachdem diese Versuche bereits abgeschlossen waren.

Kroeber hat nämlich gezeigt, daß, wenn man einen Rhabarber nach der Methode von Daels behandelt und den extrahierten Rückstand am Menschen auf seine physiologische Wirksamkeit hin untersucht, die abführende Wirkung noch ungeschwächt erhalten ist. Bei einer Nachprüfung der Kroeber'schen Angaben, ergab sich, daß in der Tat ein nach Daels behandeltes Rhabarberpulver, selbst nach nachfolgendem gründlichen Auswaschen mit Chloroform und Wasser, beim Versuch an der Maus immer noch wirksam ist, wenn auch nicht, wie Kroeber angibt, unverändert. Bei diesem Versuch mußte natürlich

vom Pulver selbst, nachdem es möglichst fein verrieben war, eine Emulsion gereicht werden. Zur Kontrolle wurde auch das unbehandelte Pulver in gleicher Weise physiologisch geprüft. Aus nachstehenden Tabellen sind die Resultate ersichtlich.

Tabelle 25.

Shensi-Rhabarber, unverändertes Pulver. 6 Prozent Emulsion.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	19	0,1	0,1	— —
II	20	0,2	0,2	— —
III	20	0,3	0,3	+ +
IV	19	0,4	0,38	+ +
V	16	0,5	0,38	+ +
VI	21	0,6	0,63	+ +

Tabelle 26.

Shensi-Rhabarber, nach Behandlung nach Daels; 6 % Emulsion.

I	18	0,1	0,08	— —
II	19	0,2	0,19	— —
III	16	0,3	0,24	— —
IV	16	0,4	0,32	+ —
V	16	0,5	0,38	— —
VI	16	0,6	0,48	+ +

Es ergibt dies als kleinste wirksame Dosis für das unbehandelte Pulver 0.018 gr Droge, für das extrahierte 0.036 gr, mit andern Worten, das letztere hat die Hälfte seiner Wirksamkeit eingebüßt. Da Kroeber die Wirkung seines Pulvers mit relativ hoher Dosis am Menschen festgestellt hat, so ist er offenbar infolge Ueberdosierung zur Ansicht gelangt, die Wirkung sei unverändert. Aus dem Ergebnis des Kroeberschen Versuches, das durch vorstehende Nachprüfung insofern bestätigt wird, als in der Tat Rhabarberpulver nach der Behandlung nach Daels immer noch wirksam ist, ergibt sich ohne weiteres, daß

auch die Methode von Daels kein Bild geben kann von der effektiven Wirksamkeit der Droge. Eine nähere Diskussion erübrigt sich in Anbetracht der experimentellen Tatsachen ohne weiteres. Damit ist auch bewiesen, daß die auf pag. 20/21 erwähnte Auslegung, die Daels seinen Untersuchungsergebnissen gegeben hat, nicht richtig sein kann, und anderseits zeigen die in diesem Kapitel besprochenen Resultate, daß die heute gebräuchlichen chemischen Gehaltsbestimmungsmethoden nicht verwendbar sind, um den therapeutischen Wert einer Rhabarberdroge zu bemessen. —

Im Anschluß an die Tabellen 25 und 26 sei auch noch darauf aufmerksam gemacht, wie wichtig es ist, bei derartigen physiologischen Versuchen mit dem Extrakt und nicht mit dem Pulver zu operieren. Berechnet man nämlich aus Tabelle 25 den Valor (vide pag. 31), so erhält man den Wert 5,5, während aus dem Vakuumextrakt für denselben Rhabarber der Valor 17,0 erhalten wurde (pag. 35). Obschon für die in Tabelle 25 registrierten Versuche das Pulver möglichst fein verrieben wurde, kam also doch nur etwa $^1/_3$ seiner vollen Wirksamkeit zur Geltung. Daraus ergibt sich auch die für die Praxis wichtige Tatsache, daß mit einem Rhabarberextrakt bedeutend stärkere Wirkungen erzielt werden können, als mit einer äquivalenten Menge Droge, vorausgesetzt, daß das Extrakt im Vakuum dargestellt wird. —

Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile des Rhabarbers.

Bereits in der Einleitung ist dargelegt worden, daß nach bisher geltenden Anschauungen gewisse Oxyderivate des Anthrachinons, vor allem deren Glykoside, es sind, die die physiologische Wirkung des Rhabarbers bedingen. Nachdem nun aber im Vorstehenden gezeigt worden ist, daß die chemischen Methoden, die die quantitative Erfassung dieser Anthrachinonderivate zum Ziele haben, ein durchaus falsches Bild geben von der physiologischen Wirkung der Droge, mußte, wie dies schon eingangs dieser Ausführung geschah, erneut die Frage aufgeworfen werden, ob diese Unterschiede auf einer verschiedenen Wirkungsintensität der einzelnen Anthrachinonabkömmlinge beruhen, oder ob überhaupt auch andere Stoffe, die nicht zu den Anthrachinonen gehören, an der Wirkung mitbeteiligt sind. Wie früher schon gesagt, ließe sich sehr wohl denken, daß, um ein beliebiges Beispiel herauszugreifen, etwa das Emodinglykosid erheblich wirksamer wäre als das Chrysophanolglykosid oder das Rheïnglykosid, und daß bei gleichbleibendem Gesamtgehalt doch die Mengen dieser einzelnen so sehr varieren könnten, daß erhebliche Schwankungen in der Wirkungsintensität eintreten, ohne daß dies bei der chemischen Bestimmungsmethode, wo ja lediglich der Gesamtgehalt an gebundenen oder freien Anthrachinonen bestimmt wird, zum Ausdruck käme. Berücksichtigt man nun aber, daß nach dem auf pag. 42 diskutierten Versuch von Kroeber nach der Hydrolyse mit Schwefelsäure und erschöpfendem Ausziehen der freien Anthrachinone mit Chloroform das so behandelte Pulver stets noch eine, wenn auch bedeutend geschwächte physiologische Wirkung zeigt, so kann an der Auffassung kaum festgehalten werden, daß lediglich eine verschieden starke Wirkungsintensität der Glykoside

die Unstimmigkeiten zwischen chemischer und physiologischer Gehaltsbestimmung bedingen kann. Es müßte denn sein, daß im Rhabarber noch bisher unbekannte Anthraglykoside, die viel schwerer hydrolysierbar sind als die übrigen, vorhanden sind. Bekannt ist, daß z. B. das Emodinarabinosid der Aloe, das Aloin, sehr schwer durch Hydrolyse spaltbar ist. Aus dem Kroeber'schen Versuch ergab sich aber auch die schon erwähnte zweite Möglichkeit, daß neben Anthrachinonderivaten noch andere Körper an der Wirksamkeit der Droge teilhaben könnten. Um diese Fragen zu klären, wurden nun noch eine Reihe von Versuchen unternommen, über die im Nachfolgenden berichtet werden soll. —

Das Naheliegendste wäre wohl gewesen, die Droge nach dem Vorgehen von Kroeber mit Chloroform von den Anthrachinonen zu befreien, und dann zu versuchen, die noch vorhandenen wirksamen Bestandteile auf irgend eine Weise zu isolieren. Nachdem aber die im II. Teil beschriebenen Versuche gezeigt hatten, wie empfindlich die an der Wirkung beteiligten Bestandteile gegen längeres Erhitzen, selbst mit neutralen Lösungsmitteln sind, mußte durch eine derartige mehrstündige Einwirkung der Schwefelsäure bei erhöhter Temperatur eine weitgehende Veränderung der Körper, die gesucht werden sollten, in den Bereich der Wahrscheinlichkeit gezogen werden. Ich entschloß mich daher zu einem andern Wege. Gilson [14]) hat gezeigt, daß man mit Mischungen von Methylalkohol-Aether dem Rhabarber die Anthraglykoside entziehen und aus den Extrakten dieselben in kristallisierter Form darstellen kann. Zu diesem Zwecke wird das Rhabarberpulver der Reihe nach mit Gemischen von Methylalkohol-Aether in denen der Methylalkoholgehalt von 5 bis 30 % gesteigert wird, im Perkolator ausgezogen. Aus den vereinigten Flüssigkeiten kristallisiert nach dem Einengen im Vakuum auf ein kleines Volumen das Rohrheopurgarin aus. Dasselbe stellt nach Gilson einen Komplex von Emodin-Chrysophanol-Rheïnglykosid- und Rheochrysin dar. Da Gilson angibt, daß die Hauptmenge dieser Glykoside bei einem Konzentrationsverhältnis von 25—30

Prozent Methylalkohol herausgelöst wird, wurde auf die umständliche Darstellungsmethode nach Gilson verzichtet und das Pulver direkt mit einem Methylalkoholaethergemisch von zuerst 25 % und hierauf 30 % Methylalkohol extrahiert. Um zu erfahren, welcher Anteil des Gesamtextraktes nach dieser Methode herausgelöst wird, wurde vorerst eine Extraktbestimmung ausgeführt. Zur Verarbeitung gelangte der bereits im Kap. II erwähnte Shensi-Rhabarber, der ein Totalextrakt von 34 % ergeben hatte. Die vereinigten Methylalkoholaetherauszüge zeigten einen Extraktgehalt von 15,8 % bezogen auf das wasserfreie Pulver, — entsprechend 46,5 % des Totalextraktgehaltes. — Zur Feststellung des Wirkungsanteils der Anthraglykoside an der Gesamtwirkung schien es mir vorerst unnötig, das Rheopurgarin rein darzustellen, es wurde daher die gesamte Extraktbrühe im Vakuum zur Trockene gebracht und mit diesem Extrakte einerseits physiologische, andererseits chemische Gehaltsbestimmungen ausgeführt.

Für die letzteren wurden die bereits früher erwähnten Methoden von Daels-Tschirch kombiniert und Daels verwendet. Erstere ergab einen Anthrachinongehalt von 6,5 % für das Extrakt, entsprechend einem solchen von 1,03 % bezogen auf das wasserfreie Pulver. Letztere einen solchen von 15,3 % für das Extrakt, respektive von 2,42 % für das Pulver. Vergleichen wir diese Zahlen mit den auf pag. 37 nach denselben Methoden des Gesamtextraktes erhaltenen, die für die erste Methode einen Gehalt von 2,54 % für die Daels'sche einen solchen von 3,8 % ergeben hatten, so fällt ohne weiteres in die Augen, daß durch diese Methylalkohol-Aetherextraktion ungefähr die Hälfte der Gesamtanthrachinone der Droge schon herausgelöst worden war. Nach der kombinierten Methode müßten noch zirka 1,5 % nach der Daels'schen zirka 1,4 in der Droge zurückgeblieben sein. Wenn also diese chemischen Methoden auch nur einigermaßen einen Gradmesser für die physiologische Wirkung der Droge darstellen sollten, so mußte nun bei der physiologischen Prüfung dieses Methylalkoholaetherextraktes sich dasselbe als wenigstens halb so wirksam (in Bezug auf das Pulver), wie das Gesamt-

extrakt zeigen. Nachstehende Tabelle gibt darüber Auskunft. —

Tabelle 27. 1 % Gummischleimemulsion von Rohrheopurgarin.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	18	0,05	0,05	— —
II	21	0,07	0,07	— —
III	17	0,09	0,08	— —
IV	20	0,1	0,1	— —
V	19	0,2	0,2	+ +
VI	20	0,3	0,3	+ +

Die kleinste wirksame Dosis von 0,2 ccm enthält 0,008 gr Extrakt, welche einer Menge von 0,05 gr Droge entsprechen. Der Valor (vide pag. 40) beträgt also 2,0 währenddem als Valor für das Gesamtpulver die Zahl 17 erhalten worden war, das heißt also, daß nach der physiologischen Gehaltsbestimmung das Extrakt, welches nach der chemischen Bestimmung die Hälfte der Anthrachinone enthält zirka 8—9 Mal schwächer ist, als das Totalextrakt. Auf diese Weise werden die Ergebnisse des II. Kap. auf einem ganz anderen Weg aufs Schönste bestätigt. Ein physiologischer Kontrollversuch mit dem nach Gilson dargestellten kristallinischen Rheopurgarin zeigte in Uebereinstimmung mit den oben erwähnten Resultaten, wie auch mit den früher erwähnten Befunden von Daels, daß diese Glykoside in der Tat nur teilweise für die Gesamtwirkung des Rhabarbers verantwortlich gemacht werden können. Daels hat, wie bereits gesagt (pag. 20), diese Unstimmigkeit als nur eine scheinbare darzustellen versucht, mit der Erklärung, daß die Anthraglykoside in der Droge nur in einem bestimmten Komplex gebunden, ihre volle Wirkung entfalten. Um zu erfahren, ob der Anthrachinongehalt des mit Methylalkoholaether extrahierten Pulvers, sich mit der oben erwähnten Differenz aus Gesamt und Methylalkohol-Aetherextrakt deckt, und ob die physiologische Wirkung dieses Pulvers diejenige des Methylalkohol-Aetherextraktes zur Gesamtwirkung der

Droge ergänzt, wurde der erschöpfte Rückstand mit Alkohol weiter perkoliert und die vereinigten Extraktbrühen im Vakuum zur Trockene gebracht. Mit diesem Extrakt wurden nun in gleicher Weise wie mit dem Methylalkohol-aetherextrakt chemische und physiologische Bestimmungen ausgeführt. Die Ausbeute betrug 18,2 %. Es ergibt dies mit den 15,8 % des Methylalkohol-Aetherextraktes, einen Totalextraktgehalt von 34 %, was genau mit dem auf pag. 32 ermittelten alkoholischen Totalextrakt übereinstimmt.

Dieses Extrakt zeigte nach der kombinierten Methode Daels-Tschirch einen Anthrachinongehalt von 6,5 % an, nach der Daels'schen Methode von 8,9 %. Auf das Pulver umgerechnet ergibt dies einen Gehalt von 1,2 resp. 1,62 %. Zählt man diese Werte zu den entsprechenden des Methylalkohol-Aetherextraktes so erhält man für die kombinierte Methode einen Totalgehalt von 2,23 % für die Daels'sche einen solchen von 4,03 Prozent. Die für das alkoholische Gesamtvakuumextrakt erhaltenen Werte sind 2,54 resp. 3,8 %. Sie stimmen also recht ordentlich mit den hier erhaltenen überein, wenn man berücksichtigt, daß die Fehlergrenzen dieser Methoden nicht unerheblich sind. Die physiologische Prüfung des alkoholischen Nachperkolates ergab folgende Werte:

Tabelle 28. 8 % Gummischleimemulsion des alkoholischen Nachperkolates.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	20	0,05	0,05	—
II	20	0,09	0,09	+
III	19	0,1	0,09	+
IV	21	0,2	0,21	+ +
V	19	0,3	0,29	+ +
VI	19	0,4	0,39	+ +
VII	20	0,5	0,5	+

Wirkungswert liegt zwischen 0,005 und 0,0072.

Aus dieser Tabelle berechnet sich der Valor 2,5. Um den Valor des Shensi-Rhabarbers von 17 zu ergänzen, müßte, da der Valor des Methylalkohol-Aetherextraktes nur 2 beträgt, obiger Valor den Wert 15, statt 2,5 aufweisen. — Diese außerordentliche Disharmonie scheint verblüffend. Es muß aber in Berücksichtigung gezogen werden, daß durch die vorgängige Extraktion des Pulvers mit Methylalkohol-Aether Stoffe in das Extrakt übergehen können, welche den Valor bedeutend herunterdrücken, welche aber beispielsweise in Alkohol allein nicht löslich sind und daher im rein alkoholischen Extrakt nicht zur Geltung kommen. Es sei z. B. an Gerbstoffe erinnert. Aus diesem Grunde können auch die mit diesen Extrakten erhaltenen Resultate zur Beurteilung der eingangs dieses Kapitels aufgeworfenen Fragen kaum herbeigezogen werden.

Auch stellte sich nachträglich heraus, daß ein mit Methylalkohol-Aether und nachher mit Alkohol ausgezogenes Pulver an Wasser noch lösliche Stoffe abgibt, während bei einer nur mit Alkohol extrahierten Droge dies nicht der Fall ist. Die überraschende Feststellung, daß ein mit Methylalkohol-Aether und Alkohol ausgezogenes Pulver noch wasserlösliche Stoffe enthält, führte mich dazu, die Droge nach dem Extrahieren mit Methylalkohol-Aether und Alkohol mit Wasser auszuziehen. Da das Erschöpfen des Pulvers mit diesen Extraktionsmitteln im Perkolator außerordentlich schwierig ist, wurde dasselbe mehrmals zuerst mit einer Mischung von Methylalkohol-Aether (1 = 3) hierauf mehrmals mit Alkohol ausgerührt, nach jeder Ausrührung ausgepreßt, und dann mit Wasser mazeriert. Das Mazerat dampfte ich im Vakuum ein und erhielt ein rotbraunes Extrakt. Wurden nun in diesem Extrakt die Anthrachinone nach der kombinierten Methode Daels-Tschirch bestimmt, so ergab sich ein Gehalt von 2 % bezogen auf das Extrakt. Leider wurde hier unterlassen, eine Extraktbestimmung auszuführen, sodaß ein Umrechnen auf das Pulver nicht mehr möglich ist. Es sei aber erwähnt, daß die Extraktausbeute im Verhältnis zur Ausbeute der Methyl-

alkohol-Aether und Alkoholextrakte klein war, sodaß, wenn man diesen Anthrachinongehalt aufs Pulver umrechnen würde, zweifellos ein sehr kleiner Anthrachinongehalt resultieren müßte. Ich versuchte nun die in diesem Extrakte vorliegenden Anthrachinone ebenfalls noch nach Möglichkeit herauszulösen und es zeigte sich, daß dies mit Aether befriedigend zu erreichen ist. Dementsprechend wurde ein Teil des Extraktes in Wasser gelöst und diese Lösung mit Aether solange im Scheidetrichter ausgeschüttelt, als Kalilauge mit diesem geschüttelt, sich noch rot färbte. Die vereinigten Aetherlösungen wie die übrigbleibende wässerige Lösung wurden für sich im Vakuum zur Trockene gebracht. Dieses wässerige Extrakt nun zeigte mittelst der kombinierten Daels-Tschirchschen Methode nur noch Spuren von Anthrachinonen an, indem nach der Hydrolyse mit Schwefelsäure und Ausschütteln mit Chloroform die Kalilauge mit der diese Chloroformlösung geschüttelt wurde, sich nur noch schwach rot färbte, andererseits erhielt ich im Aetherextrakt nach derselben Methode gerade soviele Anthrachinone, als den 2 % im Wasserextrakte vor dem Ausschütteln mit Aether entsprach. Auf diese Weise konnte also ein praktisch anthrachinonfreies Rhabarberextrakt dargestellt werden. — Wird dasselbe nun physiologisch geprüft, so ergeben sich die aus Tabelle 29 ersichtlichen Resultate.

Tabelle 29. 2 % wässerige Lösung des Wasserextraktes.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	18	0,07	0,06	+ —
II	19	0,09	0,09	+ —
III	21	0,1	0,11	+ +
IV	18	0,2	0,18	+ +
V	21	0,3	0,31	+ +
VI	23	0,4	0,46	+ +

Zur Kontrolle wurde auch das noch die letzten Anthrachinone enthaltende Aetherextrakt physiologisch geprüft.

Tabelle 30. 2 % Gummischleimemulsion des Aetherauszuges.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	18	0,07	0,06	— —
II	20	0,09	0,09	— —
III	19	0,1	0,1	+ —
IV	20	0,2	0,2	+ —
V	20	0,3	0,3	— —
VI	22	0,4	0,4	+ +

Obwohl ein auf das Pulver bezogener Valor aus angegebenen Gründen nicht berechnet werden kann, so zeigt Tabelle 29 doch in äußerst instruktiver Weise, daß auch ein anthrachinonfreies Rhabarberextrakt noch eine intensive physiologische Wirkung zeigt. Nimmt man, hochgegriffen, die Ausbeute dieses wässerigen Extraktes zu 5 % an, so berechnet sich, bezogen auf das Pulver, ein Valor von 10, mit andern Worten. Der größere Teil der wirksamen Bestandteile des Rhabarbers gehören nicht zu denjenigen Substanzen, welche bei den chemischen Gehaltsbestimmungen eruiert werden. Sie können also auch zum mindesten keine Anthrachinonderivate sein, die sich in Kalilauge mit roter Farbe lösen. — Der die noch letzten Anthrachinone enthaltende Aetherauszug erweist sich, wie Tabelle 30 zeigt, nur wenig wirksam.

Es wurde nun noch eine Reihe von Versuchen unternommen, um aus dem anthrachinonfreien Wasserextrakt die wirksamen Bestandteile in reinerer Form zu gewinnen. Zu diesem Zwecke wurde dasselbe nun, nachdem es fein verrieben worden war, mit verschiedenen Lösungsmitteln angesetzt. Es gelangten zur Verwendung, Chloroform, Acetylentetrachlorid, Benzin und Aceton. Verschiedene organische Lösungsmittel, wie Pyridin, Alkohol, Methylalko-

hol, Essigaether konnten nicht in Betracht kommen, da das Extrakt entweder gar nichts an dieselben abgab oder dann sich glatt darin auflöste. Von den angesetzten Proben wurde nach 48 Stunden die gelb gefärbte Flüssigkeit abgegossen und der Rückstand mit neuen Lösungsmitteln auf die gleiche Weise behandelt, als sich dieselben noch gelb färbten. Es zeigte sich, daß in keinem Falle wesentliche Mengen bei dieser Behandlung in Lösung gingen und daß die ungelösten Rückstände bei der physiologischen Prüfung unverändert wirksam waren. Eine erfolgreiche Trennung konnte auf diese Weise nicht herbeigeführt werden. Aehnlich verlief auch ein Versuch, bei dem das Extrakt im Soxhlet der Reihe nach mit Aether, Chloroform und Aceton erschöpft wurde. Auch hier wurden demselben nennenswerte Mengen nicht entzogen, der Rückstand zeigte unveränderte Wirksamkeit. Da es nicht im Rahmen dieser Arbeit lag, der Frage nach den wirksamen Bestandteilen dieser Fraktion weiter nachzugehen und orientierende Versuche ergaben, daß ausgedehnte Untersuchungen notwendig sein werden, um diese wirksamen Bestandteile in chemisch reiner Form zu isolieren, muß die Lösung dieser Frage späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Um aber wenigstens einige Anhaltspunkte zu gewinnen, welcher Art diese wirksamen Bestandteile sein könnten, wurden nachstehend geschilderte Untersuchungen vorgenommen. Ihr Ergebnis läßt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit darauf schließen, daß es sich um Reduktionsprodukte der Anthrachinone handelt. Schon Semmel [12]) hat beobachtet, daß im Rhabarber im Laufe der Zeit die Anthrachinone zunehmen. Wenn die Voraussetzung, daß die wirksamsten Bestandteile der Droge Reduktionsprodukte der Anthrachinone sind, richtig war, so mußten bei der erwähnten Vermehrung der Anthrachinone diese Reduktionsprodukte gleichzeitig abnehmen. Da diese letzteren nun scheinbar wesentlich wirksamer sind, so mußte eine solche Abnahme sich auch gleichzeitig in der physiologischen Wirkung auszudrücken. Um dieser Frage näher zu treten, habe ich das Shensivakuum- sowie das Shensiluftextrakt nach einem Jahr auf den Anthra-

chinongehalt und die physiologische Wirksamkeit hin untersucht. Die Extrakte waren in einer mit Kork verschlossenen Flasche aufbewahrt worden. Die Zunahme des Anthrachinongehaltes erhellt aus nachfolgender Tabelle. —

Tabelle 31.

	Ursprünglicher Gehalt	Nach 1jähr. Lagern
Shensi-Vakuumextrakt	2,54 %	2,6 %
Shensi-Luftextrakt	2,2 %	2,68 %

Die Bestimmungen wurden nach der komb. Methode Daels-Tschirch ausgeführt.

Es hat also bei beiden eine geringe Zunahme an Anthrachinonen stattgefunden.

Die Veränderung der physiologischen Wirkung ist aus nachfolgenden Tabellen ersichtlich. —

Tabelle 32. Shensi-Vakuumextrakt (1 Jahr alt) 2 % Gummischleimemulsion.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	20	0,1	0,1	— —
II	21	0,15	0,16	— —
III	19	0,2	0,19	— —
IV	18	0,25	0,21	+ +
V	18	0,3	0,27	+ +
VI	19	0,4	0,38	+ +

Tabelle 33. Shensi-Luftextrakt (1 Jahr alt) 2 % Gummischleimemulsion.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	20	0,2	0,2	— —
II	19	0,3	0,3	— —
III	18	0,4	0,36	— —
IV	20	0,5	0,5	— —
V	18	0,55	0,51	+ —
VI	19	0,6	0,6	+ —

Bei einem Vergleich dieser Tabellen mit den Tabellen pag. 32 zeigt sich ohne weiteres, daß im Verlaufe eines Jahres die Wirkung beider Extrakte erheblich abgenommen hat. Während beim frischen Vakuum-Extrakt die kleinste wirksame Dosis 0,002 gr beim Nichtvakuumextrakt 0,0039 gr betrug, ergibt sich aus obigen Tabellen für den Vakuumextrakt eine solche von 0,005 für das Nichtvakuumextrakt von 0,012 gr. In beiden Fällen zeigt sich eine Wirkungsabnahme von mehr als dem Doppelten. Diese Befunde deuten in der Tat daraufhin, daß mit der Zunahme der Anthrachinone eine Abnahme des Wirkungswertes Hand in Hand geht, was ein Entstehen von weniger wirksamen Anthrachinonen aus den entsprechenden wirksamen Reduktionsprodukten derselben als wahrscheinlich erscheinen läßt. Der nachfolgende Versuch ist geeignet, diese Auffassung zu verstärken. Leitet man nämlich durch eine Lösung eines Rhabarberextraktes, für das man den Anthrachinongehalt zuvor bestimmt hat, in 5 % Kalilauge, mehrere Stunden einen Luftstrom durch und bestimmt hierauf den Anthrachinongehalt aufs neue, so zeigt sich, daß derselbe ganz erheblich zugenommen hat. Nachfolgender Versuch möge dies illustrieren.

Je 0,1 gr Shensi-Vakuumextrakt und 0,1 gr Shensi-Luftextrakt wurden in 50 ccm wässeriger 5 % Kalilauge in Woulff'schen Flaschen gelöst, die Lösung zur Verhinderung des Schäumens mit Benzol überschichtet und 12 Stunden lang Luft durchgesaugt. Kolorimetrisch bestimmt ergab ersteres einen Gehalt von 3,4 %, letzteres einen solchen von 3,2 % Anthrachinonen. Die ursprünglichen Extrakte wiesen einen solchen von 2,6 resp. 2,68 % auf. Die Zunahme beträgt also zirka 30%. Das Ergebnis dieses Versuches kann wohl kaum auf andere Weise gedeutet werden als eine Oxydation in alkalischer Lösung. Mit andern Worten, diese Zunahme ist bedingt durch das Vorhandensein von Reduktionsprodukten der entstehenden Anthrachinone.

Physiologisch läßt sich dieser Versuch nicht auswerten, da eine Prüfung der stark alkalischen Lösung an Mäusen natürlich nicht angängig ist. —

Ich versuchte schließlich noch auf umgekehrtem Wege einen Einblick in die Verhältnisse zu erlangen und unterwarf Extrakte von bekanntem Anthrachinongehalt und bekannter physiologischer Wirkung einer Reduktion.

Zu diesem Zwecke wurde in Lösungen von Extrakten in Alkohol von 45 % mehrere Stunden schweflige Säure eingeleitet, hierauf die Lösung im Vakuum zur Trockene gebracht und die Extrakte erneut physiologisch geprüft. Die Ergebnisse waren zu wenig eindeutig um ein abschließendes Urteil zuzulassen. Während in einem Falle eine Wirkungszunahme nicht konstatiert werden konnte, trat in einer andern Versuchsreihe eine solche deutlich in Erscheinung, wie aus nachfolgenden Tabellen hervorgeht:

Tabelle 34. 2 % Gummischleimemulsion des Vakuumextraktes von Rheum palmatum f. p. p. Radix.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	16	0,16	0,13	+ +
II	17	0,16	0,14	—
III	16	0,18	0,14	+ +
IV	16	0,18	0,14	+ +
V	15	0,2	0,15	— —
VI	16	0,2	0,16	+ —

Tabelle 35. 1 % Gummischleimemulsion obigen Extraktes mit schwefliger Säure reduziert.

Gläser	effektives Maus-Gewicht	Dosierung pro 20 gr. Maus	umgerechnet auf effekt. Mausgewicht	Wirkung
I	16	0,1	0,08	— —
II	15	0,1	0,07	— —
III	18	0,2	0,18	+ +
IV	15	0,2	0,15	— —
V	16	0,3	0,24	— +
VI	15	0,3	0,3	+ —

Während die kleinste wirksame Dosis beim ursprünglichen Extrakte 0,0036 gr betrug, lag diejenige mit schwefliger Säure behandelten bei 0,002 gr. Es ist klar, daß der

Ausschlag im Tierversuch zu wenig genau ist, um aus solchen kleinen Wirkungsunterschieden bindende Schlüsse ziehen zu können.

Wenn es auch nicht gelungen ist, die Frage nach dem am meisten wirksamen Bestandteile des Rhabarbers zu lösen, so haben doch die in diesem Kapitel geschilderten Versuche folgendes ergeben:

Durch das Herausschälen einer Extraktionsfraktion, welche praktisch frei von solchen Anthrachinonen ist, die bei den verschiedenen chemischen Gehaltsbestimmungen zur Ermittlung gelangen und welche trotzdem sich als physiologisch hochwirksam erweist, ist auf neuem Wege der strikte Beweis erbracht, daß die bisher üblichen chemischen Gehaltsbestimmungen wertlos sind. — Einen Ersatz für solche zu suchen, hat solange keine Aussicht auf Erfolg, als wir über die hauptsächlich wirksamen Bestandteile nicht näher orientiert sind. Die vorstehend geschilderten Versuche lassen es als möglich erscheinen, daß es sich dabei um Reduktionsderivate von Anthrachinonen handelt. Zu lösen ist die Frage erst dann, wenn es gelingt, dieselben in reiner Form zu fassen.

Ich möchte nicht versäumen, auch an dieser Stelle der Gesellschaft für chem. Industrie, insbesondere Herrn Dr. Gams und Herrn Priv.-Dozent Dr. Uhlmann, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen, für das liebenswürdige und weitgehende Entgegenkommen, durch das es mir allein möglich war, die zahlreichen physiologischen Versuche, die sämtliche im Biologischen Institut der Fabrik durchgeführt werden durften, zu machen.

Zusammenstellung der Resultate.

1. Um zu erfahren, ob die verschiedenen bis heute vorgeschlagenen chemischen Gehaltsbestimmungen beim Rhabarber wirklich ein Bild seiner effektiven therapeutischen Wirksamkeit ergeben, wurden diese Methoden einem Vergleich mit der physiologischen Gehaltsbestimmung unterzogen. Die letztere wurde ausgeführt an weißen Mäusen, nach der Methode von Uhlmann. Bei dieser Gelegenheit wurde auch der Frage näher getreten, welche die günstigste Methode für die Darstellung eines Rhabarberextraktes ist. Es ergab sich:

2.

a) Für die Darstellung von Extraktum Rhei ist die Vorschrift der Ph. Helv. IV vorteilhaft dahin abzuändern, daß an Stelle der Perkolation die Mazeration tritt.

b) Es ist gleichgültig, ob das Pulver zuvor längere Zeit trocken auf 100° erhitzt wird, eine Ausschaltung von Fermentwirkung läßt sich dadurch nicht konstatieren.

c) Es ist gleichgültig, ob das Pulver mit 45 oder 90 % Alkohol ausgezogen wird. —

d) Es ist gleichgültig, ob die Darstellung des Extraktes durch Auskochen oder Kaltextraktion geschieht.

e) Das Eindampfen des Extraktes hat unbedingt — zum mindesten bei höherer Konzentration — im Vakuum zu geschehen, da sonst dasselbe bis zu ¾ seiner Wirksamkeit verliert. —

f) Extraktgehalt und physiologische Wirksamkeit stehen in keinem Verhältnis zu einander. Ein extraktärmerer Rhabarber kann physiologisch erheblich wirksamer sein, als ein extraktreicherer.

g) Ein im Vakuum dargestelltes Rhabarberextrakt zeigt eine erheblich stärkere physiologische Wirkung, als eine äquivalente Dosis des Pulvers.

3. Vergleichende Untersuchungen der chemischen Gehaltsbestimmungsmethoden mit der physiologischen Methode haben gezeigt, daß von ersteren lediglich diejenige von Daels einigermaßen mit letzterer korrespondiert, vorausgesetzt, daß die Extrakte im Vakuum hergestellt worden sind. Ist dies nicht der Fall, so erhält man auch mit ihr ein vollständig falsches Bild. Mittelst des Kroeberschen Versuches kann aber gezeigt werden, daß die Uebereinstimmung der Resultate der Daels'schen Methode mit der physiologischen ein Zufallsresultat ist, indem ein nach Daels behandeltes Rhabarberpulver immer noch eine deutliche physiologische Wirkung aufweist. Im Gegensatz zu Kroeber wurde allerdings gefunden, daß diese Wirkung bedeutend schwächer ist, als die des ursprünglichen Rhabarbers.
4. Versuche, festzustellen, ob im Rhabarber außer den Anthrachinonen noch andere Bestandteile, die an der Wirksamkeit beteiligt sind, vorhanden sind, haben zur Bejahung dieser Frage geführt. Entzieht man dem Rhabarber nach der Methode von Gilson die Anthraglykoside, so zeigen diese im physiologischen Versuch nur einen Bruchteil der Gesamtwirkung des Rhabarbers an, während in dieser Fraktion bereits der größere Teil der Anthrachinone vorliegt. Der Rest derselben kann im Pulver durch nachfolgende Extraktion mit Alkohol annähernd vollständig entzogen werden, und es gelingt aus dem so vorbehandelten Pulver mit Wasser noch ein Extrakt darzustellen, welches nach Behandlung mit Aether praktisch anthrachinonfrei ist, und welches trotzdem noch eine sehr starke physiologische Wirksamkeit besitzt; letztere kommt mehr als der halben Gesamtwirkung des Rhabarbers gleich. Damit ist auch auf einem neuen Wege bewiesen, daß die heutigen chemischen Gehaltsbestimmungs-

methoden kein Bild geben von der Wirksamkeit der Droge. —

5. Es war nicht möglich, die sub 4 genannten hochwirksamen Stoffe in reiner Form zu gewinnen. Die Abnahme der Wirksamkeit von Rhabarberextrakt beim Aufbewahren und die damit Hand in Hand gehende Zunahme des Anthrachinongehaltes, sowie die starke Vermehrung der Anthrachinone bei der alkalischen Oxydation von Extrakt läßt vermuten, daß es sich bei diesen fraglichen Körpern um Reduktionsprodukte von Anthrachinonen handelt.

Literatur.

1. Tschirch und Hiepe Archiv der Pharm. 238, 447 (1900).
2. Christofoletti U. Studien über Rheum rhapont. Diss. phil. II. Bern (1905).
3. Hebeisen F. Vergleichende Untersuchungen über die Wertbestimmungsmethoden der Drogen, durchgeführt an Cortex Cinchonae, Semen Arecae und den Anthrachinondrogen, als experimentelle Grundlage für eine internationale Verständigung. Diss. phil. II. Bern (1916).
4. Edner J. Ueber den englischen und französischen Rhabarber und eine Methode der Wertbestimmung des Rhabarbers. Diss. phil. II. Bern (1907).
5. Daels F. Contribution à l'étude des glycosides dérivés des oxyméthylanthraquinons; une méthode surmettant leur détermination quantitive. Journal de Pharmacie de Belgique 1. 198—200 (1919).
6. Warin. Journal de Pharm. 253 (1905).
7. Maurin E. Die Bestimmung der Oxymethylanthrachinonverbindungen in Drogen welche solche enthalten. (Bull. Sciences Pharmacol. 28 (373—376. Nach chem. Zentralblatt 93 II. 58 (1922).
8. Steenhauer J. Dosage des dérivés d'anthraquinone dans les végétaux. Journal de Pharmacie et de Chimie 112. 7 Serie Tome XII. 60 (1920).
9. Brandt W. Prüfung und Wertbestimmung von Rhizoma Rhei. Pharmazeutische Zeitung 67. 508—509, 520—522 (1922).
10. Kroeber L. Südd. Apoth. Ztg. 61, 448 (1921).
11. Kroeber L. Bewertung der in München geernteten Rheumdrogen. Heil- und Gewürzpflanzen IV. 115 bis 120 (1921).

12. Semmel A. Beiträge zur Beurteilung des in Deutschland angebauten Medizinalrhabarbers. Heil- und Gewürzpflanzen V. 61—65 (1922).
13. Tschirch. Handbuch der Pharmakognosie 2. II. 1365.
14. Gilson. Arch. internat. d. Pharmacod. et de thérap. 14, 256 (1905).
15. Kroeber L. Bildet die Bestimmung der Anthrachinone ein zuverlässiges Kriterium für die Wertbemessung der Rheumdrogen. Schweiz. Apoth. Ztg. 61. 221—223, 234—237, 241—244 (1923).
16. Tschirch. Versuch einer Theorie der organischen Abführmittel, welche Oxymethylanthrachinone enthalten. Journal Suisse de Chimie et Pharmacie 36. 237—244 (1898).
17. Tutin und Clever, constituents of Rhabarb. Transact. chem. Soc. 99, 946 (1911).

CURRICULUM VITAE.

Am 16. Okt. 1897 wurde ich, Johann Baptist Jost Göldlin von Tiefenau, Bürger von Schwyz und Luzern, als Sohn des Apothekers, Dr. Heinrich Göldlin von Tiefenau und dessen Gattin Julia geb. Frey, zu Baden, Kt. Aargau geboren. Nach dem Besuch der 4 Bezirksschulklassen in Aarau, absolvierte ich von 1913—1917 die vier obersten Klassen des Gymnasiums in Sarnen und trat mit dem erworbenen Reifezeugnis im Herbst 1917 an die Eidg. Techn. Hochschule in Zürich über und besuchte als regulärer Studierender von Oktober 1917 bis März 1921 den ersten und zweiten Teil des Studiums der pharmazeutischen Schule. Für die Absolvierung der Praxis war ich für das S. S. 1919 und das Studienjahr 1919/20 beurlaubt. Vom Anfang des S. S. 1920 studierte ich an der Universität Basel, woselbst ich im Frühjahr 1921 das eidg. Staatsexamen als Apotheker bestand. Nach dem Staatsexamen konnte ich ein ganztägiges Praktikum in der pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel belegen und mit einer Dissertation beginnen, welche gegen Weihnachten 1923 abgeschlossen wurde. Während meiner Studienzeit in Zürich und Basel besuchte ich die Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren und Dozenten:

Casparis, Doerr, Eder, Fichter, Fleissig, Jaccard, Keller, Kreis, Piccard, Schroeter, Schuepp, Schweitzer, Treadwell, Staudinger, v. Gonzenbach, Weiß, Zörnig.

Allen diesen Herren danke ich für die empfangenen Anweisungen und Förderungen bestens. —